

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 299

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE
CHEZ LE NOUVEAU-NE DE PETIT POIDS DE NAISSANCE
AU COURS DES DEUX OU TROIS PREMIERS JOURS DE VIE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe CHOPARD

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 15 Juin 1948

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 299

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE
CHEZ LE NOUVEAU-NE DE PETIT POIDS DE NAISSANCE
AU COURS DES DEUX OU TROIS PREMIERS JOURS DE VIE.**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe CHOPARD

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 15 Juin 1948

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRIEL

Année 1977 - N° 259

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME PROTEINIQUE
CHEZ LE NOUVEAUNE DE PETIT PONDUS DE NAISSANCE
AU COURS DES DEUX OU TROIS PREMIERS JOURS DE VIE.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe CHOPARD

né le 15 Juin 1948

à LYON 8^e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDICINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX

SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

LOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur:: Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

SERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Assesseurs : Monsieur le Professeur F. LARBRE
Monsieur le Professeur J. BERTRAND
Monsieur le Professeur A. FREDERICH
Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MA FAMILLE, A MES AMIS

A NOS EXAMINATEURS ET MAITRES

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Monsieur le Professeur A. FREDERICH

Monsieur le Professeur agrégé B. SALLE

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

Monsieur le Professeur J. FRANCILLON

Monsieur le Professeur M. DEVIC

Monsieur le Docteur H. FRAISSE

Monsieur le Professeur R. MORNEX

Monsieur le Professeur A. GONIN

Internat

Monsieur le Docteur R. ACHARD

Monsieur le Docteur J. LABEGORRE (Hôpital de LIBREVILLE)

Monsieur le Professeur F. FREYCON

Monsieur le Professeur P. MONNET

Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD

Monsieur le Professeur R. GILLY

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER

Au Professeur B. SALLE qui m'a confié ce travail

A Louis DAVID grâce à qui cette étude a pu être réalisée

A toute l'équipe de l'Unité de Pathologie et de Réanimation
Néonatale de S₂ (Hôpital Ed. Herriot) et à celle de
l'unité INSERM U.34 (Hôpital Debrousse)

A tous ceux qui ont participé et m'ont aidé à ce travail :

Monsieur le Professeur A. FREDERICH

Madame M.C. CHAPUIS

Monsieur BIRON

Monsieur CHAYVIALLE

Monsieur GRAFMEYER

Monsieur B. BETEND

Monsieur F. ALLANTAZ

L I S T E A B R E V I A T I O N S

P.T.H.	Parathormone
i P.T.H.	Parathormone immunoréactive
C.T.	Calcitonine
i C.T.	Calcitonine immunoréactive
A.M.P.c	3', 5' - adénosium monophosphate
25-OH-D ₃	25 - hydroxycholécalficérol = 25 OH CC
1,25 -(OH) ₂ - D ₃	1,25 - dihydroxycholécalficérol
Ca	Calcium
P	Phosphore
Mg	Magnésium
P.N.	Poids de naissance
P.M.	Poids moléculaire

I N T R O D U C T I O N

L'approche physiopathogénique de l'hypocalcémie néonatale précoce a suggéré beaucoup d'études, soulevé bien des passions, et semble repartir sur de nouvelles bases avec l'avènement des dosages radio-immunologiques des hormones mises en jeu.

L'une des causes majeures paraît bien être l'arrêt brutal de l'apport calcique placentaire (RÖSLI 1973 -396-), - évalué à 150 mg/jour/kg (SHAW 1976 -420-) en fin de gestation -, l'alimentation étant pratiquement nulle au cours des 48 premières heures de vie et le squelette continuant à se constituer. Dans le même temps, il semble que l'élimination calcique soit très faible :

- le calcium méconiale est quasi nul (SENTERRE 1976 -419-)
- le calcium urinaire extrêmement faible (-419-)

Si l'on admet, comme beaucoup d'auteurs le prétendent, que les parathyroïdes sont au repos pendant la vie foetale (hyperparathyroïdisme maternel en fin de gestation, transfert calcique actif placentaire materno-foetal) bien que partiellement fonctionnelles, l'explication d'un retard dans la mise en route de la sécrétion hormonale a été suggérée pour la compréhension de l'hypocalcémie. Pour d'autres, l'immaturité des récepteurs de la P.T.H. est responsable de la chute du calcium sérique. Pour d'autres enfin, la calcitonine jouerait un rôle aggravant.

En fait, on voit mal pourquoi l'immaturité rénale alléguée (et démontrée) serait responsable de l'hypocalcémie alors que l'élimination urinaire calcique est pratiquement nulle les 48 premières heures de vie. Au niveau de l'os, on pourrait admettre une immaturité des récepteurs de la P.T.H. Peut-on aussi accuser l'hyperphosphorémie, facteur d'hypocalcémie comme l'ont avancé certains ?

Quoi qu'il en soit, on comprend mal l'évolution différente qui affecte le prématuré (et le dysmature), ou le nouveau-né à terme pourtant soumis aux mêmes conditions de sevrage brutal.

Nous avons donc entrepris ce travail afin d'essayer d'apporter quelques éclaircissements sur ce sujet. Il comprend trois volets principaux :

- Un rappel sur la physiologie générale du métabolisme phosphocalcique.
- L'étude des circonstances entourant la survenue de l'hypocalcémie néonatale précoce et l'exposé de nos connaissances actuelles la concernant.
- L'analyse de différents travaux menés à l'unité de pathologie et de Réanimation Néonatale (S₂ - Hôpital Edouard Herriot).

Nous nous permettons de préciser que notre dénomination "nouveau-nés de petit poids de naissance" englobe prématurés et dysmatures dont le poids est inférieur à 2700 grammes à la naissance, la majorité des enfants explorés pesant moins de 2500 grammes.

II - D O N N E E S G E N E R A L E S S U R L A
P H Y S I O L O G I E D U M E T A B O L I S M E
P H O S P H O C A L C I Q U E

Nous étudierons successivement :

2.1 - Les éléments "non hormonaux" en présence :

- 2.1.1 - Le calcium
- 2.1.2 - Le phosphore
- 2.1.3 - ... et le magnésium

2.2 - Les hormones intervenant dans leur métabolisme

- 2.2.1 - La parathormone
- 2.2.2 - La calcitonine
- 2.2.3 - La vitamine D
- 2.2.4 - Leur régulation
- 2.2.5 - et d'autres substances hormonales impliquées dans ce domaine physiologique

2.3 - Les effecteurs (ou recepteurs) viscéraux, lieux de régulation

- 2.3.1 - Le rein
- 2.3.2 - L'os
- 2.3.3 - L'intestin

2.1 - LES ELEMENTS NON HORMONAUX EN PRESENCE

2.1.1 - LE CALCIUM

Dans la physiologie du calcium,

il est important de noter que 99 % du calcium corporel est présent dans le squelette (POTTS 1974 -362) (et les dents...), correspondant au pool non échangeable, le reste étant retrouvé dans le sang et les liquides extracellulaires (ROOT 1976 -393-).

La calcémie apparaît elle-même constituée de trois fractions :

- le calcium lié aux protéines (surtout l'albumine) (40 %), non ultra-filtrable ;
- le calcium chélaté ou complexé (5 %) diffusible, sous forme de sels peu dissociés ; il s'agit surtout de citrates, accessoirement de bicarbonates, de phosphates et de sulfates. Ses variations sont faibles ;
- le calcium ionisé (55 %), fraction physiologiquement la plus importante, car seule "fonctionnelle". (BROWN 1972 -76-).

La répartition entre les fractions protéiques et ionisées dépend principalement du taux de protéines et surtout de l'albumine. Cet équilibre s'exprime dans l'abaque de MAC LEAN et HASTINGS (1935) qui donne le taux de calcium ionisé en fonction de la protéinémie et de la calcémie totale. Elle n'est toutefois valable que si la proportion des différentes protéines est proche de la normale. Le pourcentage de calcium ionisé dépend également du pH : il augmente lorsque le pH diminue. Du même coup, le taux de calcium lié aux protéines augmente avec la chute des ions H^+ (alcalose) et diminue inversement (acidose). ("O₂ 84 mg/dl/unit change in pH" selon MOORE 1970 -317-).

Le taux de calcémie est une des constantes biologiques les plus fixes, belle illustration de la constance de la composition du milieu intérieur. Des mécanismes régulateurs efficaces en limitent les fluctuations. JUBIZ pense que la calcémie subit des modifications circadiennes chez le sujet normal (1972 -262-).

Certains auteurs, dont POTTS (1974 -362-) insistent sur la notion de trois pools :

- pool calcique non échangeable (= l'os)
- pool calcique rapidement échangeable (constitué par le calcium sérique, les liquides interstitiels, le cytosol cellulaire, le calcium périosteux..)
- pool calcique lentement échangeable présent dans les organites cellulaires (mitochondries) et les zones dystrophiques calcifiées (cartilage, athérome...).

La nécessité pour l'organisme de maintenir un taux de calcium ionisé constant dans le secteur extracellulaire est vitale pour au moins deux raisons :

- + Contrôle de l'activité de la membrane cellulaire
- + Contrôle de la traduction d'une excitation chimique ou électrique en

une réponse d'un type différent : électrique, contractile ou sécrétrice. D'ailleurs le calcium intervient à de multiples niveaux : connections intercellulaires, perméabilité membranaire, facteurs de coagulation, activateur enzymatique etc... De plus il est probable qu'un certain taux de calcium ionisé soit nécessaire pour amorcer le processus de calcification osseuse.

Il existe un équilibre constant des mouvements calciques réglés par l'os, le rein et l'intestin, eux-mêmes sous le contrôle permanent d'un système hormonal complexe : la parathormone, la calcitonine, la vitamine D, directement influencé par d'autres facteurs tels que : l'oxygénation, l'équilibre acide-base, les acides organiques... Beaucoup d'autres systèmes hormonaux interviennent (directement ou indirectement), en particulier l'insuline et le glucagon, les hormones stéroïdes, thyroïdiennes et de croissance etc...

Nous parlerons de la constitution des stocks calciques présents chez le nouveau-né à la naissance lors de l'étude des relations materno-foetales.

Métabolisme du calcium à l'échelon cellulaire

Nous ne pouvons clore ce chapitre sans aborder ce problème. Après fixation d'une protéine (hormone ?) aux récepteurs, sur la membrane plasmatique de la cellule-cible spécifique (SAEZ 1975 -399-), se déclenche un processus proposé par BORLE (1973 -71-) et repris par RASMUSSEN et BORDIER (1974 -379-) : après réception du premier messenger "hormonal", l'adényl cyclase membranaire (qui transforme l'ATP en AMP cyclique) est activée. Dès lors, l'AMP cyclique "second messenger" active une protéine-kinase qui catalyse la phosphorylation de protéines cytoplasmiques, et par là, augmente le taux de transfert du calcium intracellulaire.

C'est ainsi que ce schéma peut être appliqué aux mécanismes d'action de la PTH : ce polypeptide se fixe sur un récepteur membranaire, stimule l'adényl-cyclase, entraînant la formation d'AMP cyclique, et augmente l'entrée de calcium dans la cellule (expliquant ainsi la chute calcique brève survenant après l'administration de PTH comme le montrent bien PARSONS (1971 -342-343-) et CANIGGIA (1975 -86-). Cette entrée de calcium est responsable de l'activation des systèmes enzymatiques mis en jeu dans la résorption osseuse (CANIGGIA 1974 -85-) ou les transferts tubulaires calciques.

De même, la CT stimule également l'adényl-cyclase mais entraîne la sortie de calcium de la cellule etc... (CANIGGIA 1973 -84-). A noter qu'il existerait des récepteurs spécifiques de la PTH et de la CT au niveau du rein et de l'os.

On pense que l'activité cellulaire peut être mise en jeu par la modification d'un seul "messenger" : le calcium intracellulaire en particulier (mais aussi l'ion phosphate, ou l'AMP cyclique...).

2.1.2 - LE PHOSPHORE

Le rôle du phosphore,

bien que moins important que celui du calcium n'en demeure pas moins capital puisqu'il est à l'origine de la production d'énergie chimique et qu'il intervient dans la "respiration" cellulaire. Par contre coup il est directement impliqué dans les mécanismes de la croissance et un déficit phosphoré, par le trouble de l'ostéogénèse que l'hypophosphatémie entraîne et par le biais de l'ATP, se soldera par un retard de croissance.

Seul nous intéresse ici le phosphore inorganique du serum (= phosphatémie). Il représente seulement 1/10e du phosphore sanguin total qui comporte en outre du phosphore plasmatique organique (phospholipides...) et surtout du phosphore erythrocytaire.

Le phosphore inorganique se trouve dans le sérum sous forme d'ions phosphates : à pH normal, ils sont répartis en 85 % d'ions divalents (PO_4H^{--}) et 15 % d'ions monovalents (PO_4H_2^-). Cette dernière fraction augmente lorsque le pH diminue.

Métabolisme

La régulation du phosphore est mal connu, beaucoup moins précise que celle du calcium. Toutefois, le phosphore subissant des variations inverses de celles du calcium, dans la majorité des cas, ses fluctuations lui sont donc assez régulièrement concomitantes ; mais il dépend également des hormones responsables de la croissance : la "HGH" et les hormones thyroïdiennes.

Il existerait comme pour le calcium un rythme de variations circadiennes spontané.

En soi, le phosphore ne paraît pas intervenir sur la sécrétion de PTH, son rôle étant indirect par l'intermédiaire du calcium (REISS 1970 -381-), (SHERWOOD 1968 -422-). Pour SENTERRE, il n'y a pas de relation entre les valeurs de la calcémie et celles du taux sérique de phosphore inorganique lorsque celui-ci varie entre 4 et 10 mg/100 ml, niant ainsi que l'hyperphosphatémie est responsable d'hypocalcémie (1976 -419-).

Par contre, DE LUCA (1976 -152-) signale l'intervention possible du phosphore sur l'activation de la vitamine D. Ses travaux récents ont pu confirmer les hypothèses de HARRISON (1961 -235-) KOWARSKI (1969 -280-) et WASSERMAN (1973 -476-) concernant le mécanisme intestinal indépendant de transfert du phosphate le 1-25 dihydroxycholecalciférol facilite ce transport, et sa mobilisation à partir d'autres tissus (CASTILLO 1975 -96-).

2.1.3 - LE MAGNESIUM

Comme le calcium dont il subit le plus souvent parallèlement les variations, le magnésium intervient dans de nombreux métabolismes (HARVEY 1970 -237-) (TSANG 1970 -455-, 1972 -457-) : il catalyse un grand nombre de systèmes enzymatiques intracellulaires (les phosphatase alcalines, les pyrophosphatases...) Il joue un rôle majeur dans toutes les réactions où intervient l'ATP en catalysant le transfert de phosphate de l'ATP vers un récepteur de phosphate ou d'un composé phosphoré vers l'ADP. Il intervient donc pratiquement à tous les niveaux métaboliques de la cellule. Ceci pourrait expliquer que pour une réserve totale cinquante fois moindre que le calcium, les besoins quotidiens en magnésium soient presque identiques. On admet que 35 % du magnésium sérique est fixé aux protéines.

Les facteurs qui règlent l'homéostasie du magnésium sont très mal connus. Le rein a un rôle régulateur essentiel, pouvant semble-t-il le retenir considérablement en cas de carence. Sa déplétion stimulerait les glandes parathyroïdes alors que l'hypermagnésémie les déprimerait. Cependant alors qu'une augmentation de la sécrétion de la PTH sous l'effet d'une hypocalcémie ne restaure pas une hypomagnésémie, elle corrige cette hypocalcémie dans la majorité des cas. En effet, il peut exister un état d'hypocalcémie résistante dite magnésio-dépendante (ANAST 1972 -10-). SUH (1971 -434) suggère que l'hypomagnésémie est responsable d'un défaut de synthèse ou d'une sécrétion diminuée de la PTH et non d'un blocage des organes cibles effecteurs comme le pensait MULDOWNY (1970 -320-). L. DAVID (1975 -131-) et ANAST (1975 -11-) montrent que l'hypomagnésémie est plutôt responsable d'un blocage de l'excrétion de PTH.

Rappelons enfin pour mémoire que l'acidose augmente le passage de magnésium cellulaire vers les espaces extracellulaires. Pour WIDDOWSON (1965 -484²-), 60 % du magnésium se trouve dans l'os ; à ce niveau, il inhiberait la transformation du phosphate tricalcique en hydroxyapatite, permettant ainsi une meilleure mobilisation possible du calcium (NIELSON 1973 -328-).

2.2 - LES HORMONES INTERVENANT DANS LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Nous étudierons, pour chacune des 3 principales hormones assurant l'homéostasie phosphocalcique :

- un rappel embryologique
- la structure et le métabolisme de ces protéines
- leur action physiologique (squelette, intestin, rein)
- leur mécanisme d'action
- leur dosage

2.2.1 - LA PARATHORMONE

Rappel embryologique (ANAST 1969 -8-)

L'origine des glandes parathyroïdes est entodermique, à partir de la région dorsale des 3ème et 4ème fentes branchiales.

Généralement au nombre de quatre (2 supérieures et 2 inférieures) elles sont individualisables dès la 5ème - 6ème semaine de gestation. Les parathyroïdes inférieures ont parfois des variations en hauteur par rapport au corps thyroïde : partie basse, ou rétrooesophagienne, ou intrathymique etc...

Structure et métabolisme

De nature polypeptidique, sa formule chez le boeuf a été proposée en 1961-1962 (POTTS et Coll., RASMUSSEN -371-), établie par BREWER et RONAN (1970 -73-) et par NIALl et Coll (1970 -326-). Elle est formée d'une chaîne unique comportant 84 amino-acides dont le poids moléculaire est 9500. Le pôle aminé est constitué par une alanine et la fraction formée par les 34 amino-acides du côté de l'extrémité amino-terminale est la partie biologiquement active (POTTS l'a d'ailleurs synthétisée en 1971 -359-360-). L'extrémité carboxy-terminale comporte une glutamine.

Chez l'homme, ARNAUD (1971 -21-) a proposé une formule pour les 34 premiers amino-acides. Cette formule semble très proche de la PTH bovine ou porcine. Il existe une grande communauté antigénique mise en évidence par l'emploi qu'on peut faire d'un même anticorps (réactions immunologiques croisées) (BREWER 1974 -75-, THOMAS 1973 -450-). Deux séquences des 34 amino-acides N-terminaux ont été proposées respectivement par BREWER et ARNAUD (1972 -74-), et par NIALl, POTTS et Coll (1974 -327-).

Il semble pratiquement admis par tous qu'une forme circulante de P.M. ~~77~~ 7000, inactive, correspond à une molécule de PTH amputée de son extrémité aminée (donc : fragment 35-84) (HABENER 1971 -222-, ARNAUD 1973 -25-). Cette fraction qui représente une partie importante de l'hormone circulante a une demi-vie de près de trois heures, contre vingt minutes pour l'hormone intacte (= native) (THOMAS 1973 -450-).

Enfin d'autres fractions ont été retrouvées dans le sérum de sujets hyperparathyroïdiens (mais il ne s'agit plus de "physiologie"...), en particulier un fragment de P.M. 4000 (CANTERBURY 1972 -87-, 1973 -88-), (GOLDSMITH 1973). Certains auteurs nient son existence (SEGRE 1974 -418-). Il a été signalé un autre fragment de PM 2500...

Des études récentes ont permis d'établir des relations structure-fonction. TREGGAR (1973 -452-) a montré que la séquence 2-27 de la chaîne d'acides aminés de la PTH bovine était indispensable pour une certaine activité biologique, mais le fragment 1-34 seulement possède toute l'activité biologique de la molécule entière. Il en est sans doute de même chez l'homme (KEUTMANN 1974 -269-).

On a mis en évidence chez le boeuf, puis chez l'homme, dans la biosynthèse de la PTH (COHN 1972 -107-) (POTTS 1973 -361-) (COHN 1974 -108-), un précurseur de P.M. 11000, appelé ProPTH, intraglandulaire, qu'une peptidase transforme rapidement en PTH (POTTS 1973 -361-) (MARTIN 1974 -304-), par action protéolytique sur l'extrémité N-terminale (clivage de six acides aminés selon COHN 1974 -108-). In vitro, cette Pro PTH est moins active que la PTH native. Il paraît s'agir d'un précurseur exclusivement intracellulaire, et sa libération dans la circulation dans certaines circonstances pathologiques (NUSYNOWITZ 1973 -332-) reste tout à fait hypothétique. Pour HABENER (1974 -220-) il existerait également un précurseur de la Pro PTH, appelé Pré-Pro PTH : chaîne de 115 acides aminés de P.M. 13000 (intraglandulaire). Enfin, la glande parathyroïdienne bovine comporterait une protéine de P.M. 70000 dont le rôle est inconnu. (KEMPER 1974 -268-).

Dans le sérum, la PTH est réversiblement liée aux alpha-globulines (THOMAS 1973 -450-). Il ne semble pas qu'elle puisse passer la barrière placentaire (au cours des hyperparathyroïdies maternelles, le taux de PTH cordonal n'est pas augmenté). Dans l'espèce animale (chez le rat), GAREL nie ce passage (1972 -194-). Rappelons enfin que le rein intervient dans la clairance de la PTH pour un taux d'environ 60 % (HRUSKA 1974 -256-) (FUJITA 1973 -185-).

Action physiologique

L'action de la PTH peut se résumer à son effet hypercalcémiant, connu depuis les travaux de Mac CALLUM et VOEGTLIN (1909) (-300-).

Action sur le squelette

La PTH active la résorption osseuse en augmentant le nombre des ostéoclastes, en activant la résorption périostocytaire et en inhibant l'action ostéogénique des ostéoblastes (qui pourraient même se transformer en ostéoclastes sous son action). Au total, il apparaît que la PTH est une hormone de mobilisation calcique par son double rôle : inhibant l'ostéogénèse et favorisant la résorption ostéoclastique et périostocytaire. RAISZ (1969 -367-) a montré que cet effet mobilisateur apparaissait vingt minutes après injection parentérale de PTH.

Il ne semblait pas exister de relation entre CT et PTH dans leurs effets sur le squelette jusqu'à ce que certains auteurs aient mis en évidence un effet protecteur de la CT à l'action ostéolytique de la PTH (FRIEDMAN 1965 -181-) (ALIAPOULIOS 1966 -4-) (O'RIORDAN 1968 -338-).

Les inter-relations PTH-vitamine D semblent plus complexes et intriquées puisque cette dernière est indispensable à l'action osseuse de la PTH. Les

deux substances hormonales apparaissent :

- antagonistes dans la mesure où la vitamine D favorise la minéralisation du tissu préosseux (ostéoïde).
- synergiques si l'on admet l'action ostéolytique de la vitamine D (qui est très faible et qui ne s'accompagne pas de destruction du collagène osseux ni d'augmentation de l'excrétion d'hydroxyproline).

Dès 1958 (-234-), HARRISON a montré que l'action de la PTH était réduite en cas de déficit en vitamine D. Les taux de calcium et de phosphore intra et extracellulaire trop faibles ne permettent pas une bonne réponse parathyroïdienne.

Nous aurons l'occasion de revenir sur les effets inhibiteurs de la résorption osseuse induite par la PTH, le glucagon (STERN 1970 -432-) (GOZARIU 1971). Enfin, nous avons déjà souligné l'effet inhibiteur sur la PTH, de l'hyperphosphatémie au niveau de l'os, alors qu'elle potentialise l'action de la CT (RAISZ 1970 -368).

La résorption osseuse se traduit par une augmentation de l'hydroxyprolinémie (BATES 1962 -41-) et de l'hydroxyprolinurie (KEISER 1964 -267-).

Action sur l'intestin

La PTH favorise l'absorption intestinale de calcium (RASMUSSEN 1959) en présence de vitamine D (OLSON 1972 -335-) de même que l'absorption de magnésium (MAC INTYRE 1963) et du phosphore (BORLE 1963).

Nous insistons sur le fait que cette action semble secondaire comme nous le montre l'exemple du rachitisme carentiel au cours duquel la vitamine D est bien l'élément essentiel de l'absorption calcique intestinale (car l'hyperparathyroïdie secondaire ne corrige pas à elle seule les troubles).

Action sur le rein

Ici encore, la PTH se montre hypercalcémiant : elle augmente en effet la réabsorption tubulaire du calcium (TALMAGE 1954 -439-, MAC INTYRE 1974 -302-, HAAS 1971 -219-). Cependant dans l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie induite par la PTH dépasse les capacités de réabsorption du tubule et l'augmentation du calcium filtré est quand même responsable d'une hypercalciurie. La CT est d'ailleurs synergique de la PTH au niveau du rein, quant à son action sur le calcium.

La PTH est hyperphosphaturiante (BARZEL 1971 -39- qui reprend certains travaux de LAVANDER) par son action directe sur le rein, et indirectement par son effet sur la calcémie.

Enfin, la PTH :

- augmente l'excrétion des citrates et des bicarbonates (MULDOWNEY 1972 -321-) augmentant ainsi le pH urinaire ;
- augmente l'élimination du chlore, du sodium et du potassium ;
- augmente la diurèse avec diminution de la densité urinaire.
- augmente la réabsorption du magnésium.

En résumé, et de façon topographique, la PTH

- au niveau du tube proximal : inhibe la réabsorption du calcium, du sodium et du phosphore ;
- au niveau du tube distal : diminue la réabsorption du potassium et augmente celle des ions calcium, magnésium, sodium et hydrogène.

L'action rénale de la PTH n'est pas influencée par la vitamine D (ARNAUD 1966 -17-18-). Rappelons enfin, pour mémoire, que l'hypomagnésémie sévère paraît entraîner une baisse de l'action de la PTH sur le tubule rénal (ANAST 1972 -10-, CHASE 1974 -98-).

Nous verrons ultérieurement l'importance de la PTH sur le métabolisme de la vitamine D.

Mécanisme d'action

Nous ne pouvons détailler ici le mécanisme intime d'action de la PTH à l'échelon cellulaire (RASMUSSEN 1972 -370-374-). Rappelons cependant les travaux de PARSONS (1971 -342-343-) et de CANIGGIA (1975 -86-) selon lesquels la PTH infusée rapidement par voie intra-veineuse produit des effets immédiats et tardifs opposés (hypocalcémie immédiate précédant l'hypercalciurie, par mouvements opposés du calcium dans certaines populations cellulaires, surtout osseuses).

BELL (1974 -52-) a montré que PTH et CT activaient deux systèmes enzymatiques différents. Nous en reparlerons plus loin. L'AMP cyclique y joue un rôle capital (MELSON 1970 -308-) mais il est hors de notre sujet d'aborder la question ici.

Le dosage de la parathormone

Pendant longtemps, on a mesuré l'activité biologique de la PTH pour avoir une idée de son taux circulant. On utilisait (in vivo ou in vitro) ses effets sur la mobilisation calcique, sur l'excrétion rénale de phosphore, sur la stimulation de l'activité rénale de l'adényl-cyclase etc...

Depuis le développement des dosages radio-immunologiques, des difficultés apparurent avec le souci de précision qu'on apporte à ce dosage. En effet, il existe une grande quantité de peptides circulants ayant des propriétés immuno-réactives voisines de la PTH native (SEGRE 1972 -417- et 1974 -418-) (ARNAUD 1974 -25 bis-).

Nous ne reviendrons pas sur les bases théoriques de dosages radio-immunologiques de polypeptides proposés pour la première fois par YALOW et BERSON en 1960 (ODELL et DAUGHADAY 1971 -333-, FRANCHIMONT 1970 -176-). C'est en 1963 que BERSON et YALOW (-63-) appliquent leur méthode au dosage de la PTH.

Les sérums anti PTH obtenus par immunisation d'animaux avec des extraits de glandes parathyroïdes de boeuf ou de porc sont capables de détecter les différents fragments de la molécule de PTH humaine. C'est ainsi que, selon les antisérums utilisés (possédant un spectre immunologique variable) les taux (et unités utilisées) de PTH diffèrent selon les auteurs REISS 1968 -380-, AURBACH 1969 -28-, ARNAUD 1970 -20-, 1971 -21-22 -, 1972 -23-, 1973 -24-,

HABENER 1972 -224- et 1974 -227-, SEGRE 1972 -417-, ALMQVIST 1973 -5-, BROWN 1973 -77-, TSANG 1973 -459-, GUERIN 1974 -213-, DAVID 1974 -128- et 1975 -131-, FISCHER 1974 -170-, KEMPER 1974 -268-, ROOT 1974 -392-, WATNEY 1974 -478- etc..)

Certains antisérums détectent la molécule entière ou la portion aminotermi-
minale de la PTH (: biologiquement active). Ces antisérums permettent ainsi
d'étudier les variations rapides de sécrétion de PTH. D'autres antisérums recon-
naissant l'extrémité carboxy-terminale de la molécule de PTH, présentent plus
d'intérêt dans l'étude d'une sécrétion prolongée d'hormone (en particulier chez
l'hyperparathyroïdien dans le sérum duquel on retrouve de grandes quantités de
catabolites de la PTH dont la demi-vie est plus longue que l'hormone intacte
dont le taux est relativement moins important) (ARNAUD 1974 -25 bis-).

FISCHER et Coll. (1974 -170-) ont obtenu des antisérums en utilisant des
extraits d'adénomes parathyroïdiens humains ou de fragments synthétiques d'hor-
mones (séquence 1-12 ou 1-34). Les antisérums peuvent reconnaître aussi la PTH
bovine. Ces auteurs ont pu établir l'existence chez un certain nombre de sujets
hyperparathyroïdiens des taux élevés de fragments carboxy-terminaux (biologi-
quement inactif) et des taux bas (ou normaux) de fragments amino-terminaux (bio-
logiquement actifs). N'oublions pas que, plus qu'un taux isolé de iPTH, l'é-
tude de la relation calcémie-iPTH présente un intérêt supérieur (CANTERBURY
1971).

2.2.2 - LA CALCITONINE

Rappel embryologique

Longtemps discutée depuis la mise en évidence de son existence même, (travaux de SANDERSON 1960, de COPP 1961, 1962 -116-, 1963 -117-, de HIRSCH et MUNSON 1963) l'origine de la CT a été élucidée par MAC INTYRE et FOSTER en 1963, chez la chèvre : c'est le corps thyroïde qui est le siège de la synthèse de cette hormone (FOSTER 1964 -173-) et plus précisément les cellules para-folliculaires dites "C", dont l'origine est représentée par le corps ultimo branchial. Plus récemment, les travaux expérimentaux de LE DONARIN et LE LIEVRE (1971 à 1974), de COPP (1972 -118-) confirmés par PEARSE (1972 -346-) ont établi avec certitude l'origine neuroectodermique des cellules "C" qui prennent naissance au niveau de la crête neurale. On assiste ensuite à la migration vers la 5ème poche branchiale qui aboutit à la formation du corps ultimo branchial. Le corps thyroïde apparaît donc chez l'homme comme le siège d'élection des cellules "C", mais certaines d'entre elles semblent avoir migré dans d'autres zones. Pour GALANTE (1968 -187-), il peut en exister dans certains adénomes parathyroïdiens et dans le thymus. KAPLAN a mis en évidence une substance identique immunologiquement et biologiquement dans la médullo-surrénale de porc (1969 -265-266-).

Structure et métabolisme

C'est grâce aux travaux de BELL et NEHER (1968) que la formule de la CT de porc est connue : polypeptide de 32 amino-acides. Sa synthèse a été réalisée par RITTEL à Bâle.

La CT de saumon est très voisine : 32 amino-acides elle aussi. GUTTMAN (1968 -216-) en a réalisé la synthèse. Elle est beaucoup plus active biologiquement que toutes les autres CT connues.

L'hormone humaine a d'abord été extraite d'un carcinome médullaire de la thyroïde avant que GUTTMAN (1968 -216-) et NEHER (1969) n'en fassent la synthèse. Le poids moléculaire est de 3000 et la séquence des amino-acides toute entière est indispensable à l'activité biologique de la molécule. La biosynthèse pourrait se faire en deux heures de temps (MERCERON 1975 -310-).

La demi-vie de la CT porcine, selon les auteurs, est de deux à quarante minutes. Cette hormone ne passe pas la barrière placentaire. Sa dégradation est surtout hépatique (DE LUISE, MARTIN, MELIK 1970 -153-) et rénale (ARDAILLOU 1970 -13-, MILHAUD 1970 -312-, MARX 1973 -307-). La cléarence normale serait de 77 ml/min/m². Chez l'adulte, la CT radioactive a une demi-vie d'environ 30 minutes.

Action physiologique

L'action de la CT a pu se résumer par son effet hypocalcémiant, connu depuis les travaux de SANDERSON (1960) (puis travaux de FOSTER 1966 -174-, chez l'homme).

Action sur le squelette

La CT inhibe la résorption ostéoclastique induite par la PTH (et la vitamine D), comme l'ont bien montré in vitro les travaux de RAISZ puis de FOSTER (1972 -175-), de SINGER (1975), au cours de biopsies osseuses. L'action de la CT semble maximum six heures après l'injection intra-veineuse et paraît d'autant plus marquée que les ostéoclastes sont plus nombreux (cf application thérapeutique dans la maladie de PAGET). La CT diminue ainsi l'hydroxyprolinémie (et l'hydroxyprolinurie) (70 à 100 % à la 6ème heure selon KRANE 1973) de même que la phosphorémie.

In vitro BELANGER a montré que la CT s'opposait à l'ostéolyse périostocytaire provoquée par la PTH. (-49-).

Enfin, la CT diminue le turnover osseux ; en effet, si elle augmente dans un premier temps le nombre des ostéoclastes, cette action s'amortit au bout de quelques temps. Autrement dit, la CT intervient au niveau du remodelage osseux qu'elle ralentit en faisant naître moins d'"unités de remodelage" ("Basic multicellular unit" : B.M.U. de FROST). D'ailleurs, l'effet hypocalcémiant de la CT apparaîtrait d'autant plus marqué que le remodelage osseux est plus intense (ALIAPOULIOS 1966 -4-)

Action sur l'intestin

Il s'agit là d'une action tout à fait secondaire ; la CT augmenterait l'absorption intestinale de calcium.

Par ailleurs, on a signalé son effet inhibiteur de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique (BECKER 1973 -47-, 1974 -48-), son effet stimulant de la sécrétion jéjunale de sodium, potassium, chlore et eau (GRAY 1973 -211-), et son effet inhibiteur de l'absorption intestinale de phosphore (TANZER 1973 -444-).

Action sur le rein

Nous retrouvons ici l'effet hypocalcémiant de la CT (RAMUSSEN 1971 -372-1974 -376-) qui :

- augmente la calciurie (HAAS 1968 -217-218-)
- augmente la phosphaturie (ROBINSON 1971 -389-), par diminution du taux de réabsorption du phosphore
- augmente la natriurie, la kaliurie, la magnésurie (HAAS 1971 -219-).

Nous ne détaillons pas dans ce chapitre les inter-relations entre CT et PTH (déjà abordées).

Outre ses actions décrites plus haut, on signale une intervention (modeste...) de la CT dans le métabolisme des hydrates de carbone ou des graisses (GAREL), et sur la sécrétion de gastrine (HESCH 1971 -245-, BECKER 1974 -48-, FAHRENKRUG 1975 -163-).

Au total la physiologie de la CT reste mal élucidée. Certaines de ses "fonctions" sont maintenant connues, d'autres seulement entrevues. Il est certain que cette hormone a un rôle ambigu ; en effet, nous avons vu le caractère modéré de ses effets hypocalcémiant qui subissent en outre un phénomène "d'échappement". Par ailleurs, on connaît mal les effets de l'hypercalcitoninémie rencontrée dans les carcinomes médullaires de la thyroïde. On sait bien que les sujets thyroïdectomisés ou athyréotiques semblent peu affectés dans leur homéostasie phosphocalcique. Cependant ANAST (1971 -9-) remarque qu'ils supportent moins bien que les sujets normaux une charge calcique.

Mécanisme d'action

Comme pour la PTH, nous ne pouvons détailler ici le mécanisme intime d'action de la CT à l'échelon cellulaire. Signalons cependant que, comme pour l'hormone parathyroïdienne, intervient l'AMP cyclique (MARX 1972 -305-306-), (BELL 1974 -52-), (KUROKAWA 1974 -284-), (QUEENER 1974 -365-).

Leur action divergente pourrait se situer au niveau de récepteurs cellulaires différents, ou au niveau des variations intracellulaires des autres "messagers" (calcium ionisé, ou phosphate PO_4H^-) (RASMUSSEN 1972 -374- 1974 -378-379-).

Nous avons déjà mentionné, à propos de la PTH, les travaux de CANIGGIA (1975 -86-) concernant les effets précoces de la CT : effet initial hypercalcémiant précédant l'hypocalcémie, attribué à des mouvements opposés de calcium dans certaines populations cellulaires.

Le dosage de la calcitonine

Comme pour la PTH, il est possible d'évaluer un taux sérique (:une "activité" sérique) de la CT par un dosage de son activité biologique : effet sur la calcémie de rat, par exemple, ou étude de l'inhibition de la résorption osseuse en présence de PTH (RAISZ 1972 -369-) (COOPER 1967 -111-).

Cependant, les méthodes radio-immunologiques ont donnés des résultats plus précis et fiables. De nombreux antisérums peuvent être obtenus en utilisant des hormones naturelles, ou de synthèse, expliquant la diversité des méthodes (ARNAUD 1968 -19-, DEFTOS 1968 -139-, 1970 -140-, 1971 -141-142-, 1974 -144-145-, 1975 -146-, CLARK 1969 -103-, BELL 1970 -51-, TASHJIAN 1969 -445-, 1970 -446-, 1974 -447-, HABENER 1972 -223-225-, SAMAAAN 1973 -405-406-, 1975 -407-, COOPER 1971 -112-, HEYNEN 1974 -247-, 1975 -248-, MERCERON 1975 -310- etc...).

La majorité des auteurs sont d'accord pour affirmer que les taux sériques normaux de CT sont à la limite de la sensibilité des dosages radio-immunologiques ($< 0,1 \text{ ng/ml}$) (TASHJIAN 1974 -447-, DEFTOS 1973 -143-). Des techniques plus fines avec concentration et filtration sur gel, ont permis à DEFTOS et PARTHEMORE (1974 -145-) de définir un taux normal moyen qui serait compris entre 5 et 50 pg/ml chez l'adulte.

2.2.3 - LA VITAMINE D

Structure

Sans reprendre tout le problème de la biosynthèse de la vitamine D, à partir du cholécalciférol, sous l'influence de l'irradiation U.V. (longueur d'onde entre 2300 et 3000 Å), il convient d'insister sur le fait maintenant bien établi qu'une première hydroxylation en position - 25 est nécessaire (au niveau du foie), la forme active de la vitamine D₃ étant le 1,25-dihydrocholécalciférol, produit par le rein à partir du 25-hydroxycholécalciférol (FRASER 1970 -177-), (NORMAN 1971 -330-331-, LAWSON 1971 -287-, GRAY 1971 -209-, HOLICK 1971 -252-, 1972 -253-254-, 1973 -255-, DELUCA 1973 -149-150-, KODICEK 1974 -278-, FREDERICH 1975 -179-).

Le turnover du 1,25-dihydroxycholécalciférol (forme biologiquement active de la vitamine) est très rapide. Le 1 α ,25 - (OH)₂ D₃ a été synthétisé. Son action, après administration intra-veineuse, se produit dans les deux à trois heures qui suivent son injection. (TANAKA 1971 -442-).

D'autres substances circulantes ont été retrouvées, dérivées de la vitamine D₃. On sait que le 24,25 (OH)₂ D₃, d'origine rénale, est inactif. Le 25,26 (OH)₂ D₃, a un lieu de synthèse inconnu, et aurait été retrouvé dans le sérum de sujets normaux.

Le cholécalciférol, a doses pharmacologiques, semble n'avoir qu'une faible activité métabolique in vitro.

Egalement à doses pharmacologiques, la 25 (OH)D₃ est active in vitro et in vivo sur l'os rachitique de rats néphectomisés (PLAVOVITCH 1973 -358), et est hypercalcémiant chez l'homme néphrectomisé.

Action physiologique

Nous avons vu que la forme la plus active des dérivés de la vitamine D₃ est le 1,25 (OH)₂ D₃ et c'est donc d'elle que nous parlerons.

Action sur le squelette

Ici, la vitamine D₃ est étroitement liée à la PTH avec laquelle elle agit de pair (FROLICK 1972 -183-, HOLICK 1972 -253-) pour mobiliser le calcium de l'os (de même que le phosphore). C'est d'ailleurs semble-t-il par ce mécanisme que la calcémie peut être maintenue à un taux correct. Bien entendu, le rôle de minéralisation osseuse qu'a la vitamine D n'est plus à démontrer, la pathologie quotidienne ne renseignant que trop sur les méfaits d'une carence (: ostéomalacie chez l'adulte, rachitisme chez l'enfant : c'est à dire absence de calcification de l'os ostéoïde ou du cartilage). Le phosphore serait également mobilisé (CASTILLO 1975 -96-).

Action sur l'intestin

On aborde là un effet extrêmement important de la vitamine D : elle favorise en effet très efficacement et de façon autonome l'absorption intestinale de calcium (: sans faire intervenir la PTH). Le phosphore est également affecté par la vitamine D, son transport intestinal étant aussi stimulé ; cette dernière opération restant parfaitement indépendante du mécanisme de transport intestinal calcique (HARRISON 1961 -235-, KOWARSKI 1969 -280-, HARRISON 1958 -234-) = nous l'avons déjà vu (§ Phosphore). Chez l'hypoparathyroïdien (et le pseudohypoparathyroïdien), l'intestin devient le principal agent régulateur en contribuant, sous l'effet de la vitamine D, à maintenir une concentration calcique correcte que l'os n'assure plus.

Action sur le rein

Le rôle de la vitamine D et son action sur le rein sont mal connus. On sait seulement qu'elle augmente la réabsorption du calcium, du phosphore et du sodium (PUSCHETT 1972 -364-).

Au total, la vitamine D semble maintenir un apport correct (rapport calcium/phosphore) aux sites d'ossification par sa triple action intestinale (absorption calcique et phosphorée), osseuse (mobilisation calcique et phosphorée) et rénale (réabsorption calcique et phosphorée).

Le dosage de la vitamine D

Il bénéficie des méthodes dites par "liaison compétitive aux protéines". Il est dosé le 25 hydroxycholecalciférol.

Les travaux de HILLMAN (1974-249- 1975-250-) et de ROSEN (1974 -394-) ont permis de montrer :

- une différence significative
 - . entre les taux sériques de sujets de couleur différente (les noirs ont des taux supérieurs de 30 % environ)
 - . et d'une saison à l'autre (les taux les plus élevés se voyant à l'été) (Mc LAUGHLIN 1974 -303-, GUPTA 1974 -215-).

Les publications concernant les dosages de $1,25-(OH)_2 D_3$ sont beaucoup plus récentes (HUGHES 1975 -257-, 1976 -258-), (HAUSSLER 1976 -240-).

2.2.4 - REGULATION

Il est difficile, et un peu artificiel, de traiter la régulation du métabolisme phosphocalcique en abordant successivement les facteurs de sécrétions des différentes hormones que nous avons étudiées. Cependant, nous essayerons de voir dans chaque chapitre ce qui est propre à l'hormone, tout en gardant à l'esprit que les intrications sont nombreuses.

La parathormone

a) Etude de sa sécrétion et de son excrétion

Nous n'insisterons pas sur le rôle stimulant fondamental de l'hypocalcémie (en tant que chute du calcium ionisé), bien connu déjà, ni sur celui de l'hypomagnésémie (CHU 1973 -100-101-), modeste.

Signalons que pour certains, ce facteur stimulant passerait par la conversion de Pro-PTH en PTH (COHN 1974 -108-), les avis restant cependant partagés (HABENER 1974 -221-).

En ce qui concerne le magnésium, il pourrait jouer un rôle important dans le mécanisme d'excrétion. (SHERWOOD 1972 -424-, DAVID 1975 -131-). Il a d'ailleurs été discuté le rôle de l'adénylcyclase, magnésio dépendante. Par ailleurs une baisse sévère du taux de magnésium sérique pourrait entraîner une baisse de l'action de la PTH sur le tubule rénal (ANAST 1972 -10-) (CHASE 1974 -98-).

Les phosphates semblent n'intervenir qu'indirectement. En effet, l'administration de phosphates qui entrainerait une hypocalcémie détermine seulement, alors, une stimulation de la sécrétion de PTH.

b) Régulation de l'action périphérique et interactions avec la vitamine D

Le rôle de la vitamine D a été fort discuté. Bien sur son effet permissif sur l'action osseuse de la PTH est admis de tous, encore que le rétablissement de l'action osseuse de la PTH par administration de calcium, se fait chez le rat carencé en vitamine D (AU 1967 -27-). Il a été proposé un mode de contrôle de la sécrétion de PTH par le $1,25-(OH)_2 D_3$ (qui aurait une action inhibitrice) (ARNAUD 1973 -25-, LUMB 1974 -298-, RASMUSSEN 1974 -379-). D'autres auteurs ont insisté sur le "rétrocontrôle" qui semble exister entre ces 2 hormones (VAINSEL 1975 -472-) (DAVID 1976 -134-), (CHERTOW 1975 -99-).

Les effets périphériques de la PTH peuvent encore être bloqués (ou diminués) :

- sur la résorption osseuse par la glucagon (GOZARIU 1971) et bien entendu par la CT.
- également sur l'os, l'hyperphosphatémie inhibe l'activité de la PTH et potentialise celle de la CT (RAISZ 1970 -368-).

La calcitonine

Les expériences chez l'animal ont montré que, comme pour la PTH, le principal stimulant de sa sécrétion est la variation du taux de calcium ionisé sanguin, mais ici, c'est l'hypercalcémie (CARE 1968 -90-). Inversement, une calcémie basse inhibe la sécrétion de CT (FOSTER 1972 -175-).

Les relations calcium-calcitonine paraissent moins nettes dans l'espèce humaine ; les perfusions calciques ont un effet très inconstant. Cependant HEYNEN et FRANCHIMONT montrent que d'autres facteurs peuvent faire monter le taux de CT, en particulier, une charge orale de glucose (1974 -247-).

A doses pharmacologiques, l'entéroglucagon et la gastrine se révèlent être des stimulants de la sécrétion de CT (CARE 1971 -94-), (COOPER 1972 -114-).

Pour certains, la CT jouerait ainsi un rôle anti-hypercalcémiant post prandial par l'intermédiaire de la gastrine.

D'autres effets stimulants pharmacologiques ont été signalés (pentagastrine, cholecystokinine ou pancréozyminine etc...) (CARE 1971 -93-, COOPER 1971 -113-, HENNESSY 1973 -242-, 1974 -243-, SWAMINATHAN 1973 -436-). GAREL (1975 -197-) a pure rechercher s'il n'existait pas une relation entre sécrétion de CT et tétée. SWAMINATHAN pense que le degré de réponse de sécrétion de CT à l'hypercalcémie est plus important si la thyroïde a préalablement été soumise à une hormone gastro intestinale stimulante.

Dans une direction toute autre orientent les travaux de MERCERON (1975 -310-) ou de GAREL (1975 -197-) qui tentent de mettre en évidence une relation entre la CT et les oestrogènes, pouvant expliquer l'augmentation de CT au cours de la gestation ou le caractère plus fréquemment détectable de la CT chez la femelle que chez le mâle.

Les catécholamines auraient un effet stimulant sur la sécrétion de CT (CARE 1970 -92-).

La vitamine D

Le taux sérique de 25-OH-D₃ est maintenu constant grâce à un mécanisme de rétrocontrôle : sa concentration au niveau du foie limite l'action de la 25-hydroxylase (cette enzyme est activée par la baisse de 25-OH-D₃) (DE LUCA 1976 -151-).

La régulation se situe ensuite au niveau rénal par l'intermédiaire de la 1-hydroxylase mitochondriale. Déjà, en 1971, BOYLE (-72-) avait montré le rôle essentiel de la calcémie dont la baisse entraîne la formation de 1,25 (OH)₂ D₃. Inversement, si la calcémie s'élève, il apparaît le 24,25-(OH)₂ D₃ par stimulation de la 24-hydroxylase. Il devient alors évident que la PTH qui régule la calcémie, assure par là une nouvelle fonction très importante. Bien plus, GARABEDIAN et DE LUCA (1972) ont montré le rôle indispensable qu'elle avait dans la formation de 1,25-(OH)₂ D₃ (: en hypocalcémie, les animaux thyroparathyroïdectomisés ne synthétisent pas de 1,25-(OH)₂ D₃ mais forment du 24,25-(OH)₂ D₃). Au total, le stimulus de l'hypocalcémie passe par le système parathyroïdien dont la mise en activité permet la "fabrication" rénale de 1,25-(OH)₂ D₃ (OMDAHL 1972 -336-). Ceci a été vérifié in vivo et in vitro (FRASER 1973 -178-). Inversement, le 1,25-(OH)₂ D₃ aurait un effet suppressif direct de l'excrétion de PTH (RASMUSSEN 1974 -378-379). Pour

LUMB (1974 -298-), la vitamine D jouerait un rôle important au niveau des parathyroïdes, dans la production de la protéine vectrice de calcium ("la carence vitaminique entraînerait une hyperplasie parathyroïdienne et une augmentation de synthèse de PTH, malgré une calcémie stable").

D'un intérêt très grand apparaît également le rôle du phosphore dans la régulation du métabolisme de la vitamine D. En effet, chez le rat parathyroïdectomisé et hypophosphatémique, TANAKA (1973 -443-) a montré qu'il existe des concentrations importantes de $1,25-(OH)_2D_3$. Il semble donc admis que la déplétion phosphorée stimule la synthèse de $1,25 (OH)_2D_3$ (HENRY 1974 -244-), par l'intermédiaire de la 1-hydroxylase (BAXTER 1976 -46-).

Enfin, DE LUCA et TANAKA (1974 et 1975) ont montré le rétrocontrôle du $1,25-(OH)_2D_3$ sur sa propre formation, puisque son apparition en excès induit la synthèse de $24,25-(OH)_2D_3$ (par activation de la 24-hydroxylase).

Pour clore ce chapitre, rappelons que certains auteurs admettent que la CT peut inhiber la formation de $1,25 (OH)_2D_3$ (RASMUSSEN 1972 -373-).

2.2.5 - AUTRES HORMONES ET METABOLISME

PHOSPHO-CALCIQUE

On pourrait ne pas mentionner dans cette étude le problème d'autres facteurs hormonaux susceptibles d'intervenir dans l'homéostasie phospho-calcique, car leur rôle semble secondaire. Cependant, étant donné la mauvaise connaissance que l'on en a, il est prudent de ne pas les écarter d'emblée.

Les hormones thyroïdiennes

Elles se révèlent hypercalcémiantes et hypercalciuriantes, mais elles ne semblent pas jouer un grand rôle dans ce domaine en physiologie (surtout chez le nouveau-né).

Les oestrogènes et androgènes

Ils font pencher la balance calcique vers l'anabolisme (RIGGS 1969 -385-). Cependant, leur rôle est encore bien mal défini sur ce point particulier du métabolisme.

L'hormone de croissance

Elle est un peu hypercalcémiant et relativement hypercalciuriant (BRYSON 1972 -82-). Elle est surtout hyperphosphorémiant. On ignore l'impact précis qu'elle peut avoir sur le métabolisme phosphocalcique du nouveau-né (où son taux est trouvé élevé).

Les corticostéroïdes

Ils sont bien connus pour leur effet inhibiteur de la PTH (inhibant l'anabolisme protéique et la formation de la trame squelettique) (AVIOLI 1968 -29-). On sait également qu'ils sont antagonistes de la vitamine D au niveau de l'intestin. Au total, ils seraient plutôt hypocalcémiant.

Leur sécrétion augmente en cas de stress (et celui de la naissance en est certainement un grand...).

Les catécholamines

hormones du stress par excellence, auraient un effet stimulant sur la sécrétion de CT (CARE 1970 -92-).

Le glucagon

Il semble avoir un rôle double pour certains, responsable de la survenue d'une baisse de calcium sérique par :

- action directe ou
- action indirecte, par son effet stimulant de la sécrétion de CT (CARE 1970 -92-) ou par son effet inhibant la résorption osseuse induite par la PTH (GOZARIU 1971).

Quant à l'action des Prostaglandines, elle reste encore mal précisée.

2.3 - LES EFFECTEURS PERIPHERIQUES

2.3.1 - LE REIN

Fonction rénale

Chez le nouveau-né, l'étude de la fonction rénale est particulièrement délicate. ROYER (1973 -398-) propose l'estimation suivante :

	n.né à terme	Prématuré	Adulte
Filtr. glomérulaire	40 à 60 ml/mn	30 à 50	120
Flux plasmatique	120 - 150		630
Fraction filtrée	30 - 40		20

Ces chiffres font apparaitre que la filtration glomérulaire est très faible les premiers jours de vie, plus particulièrement chez le prématuré.

Elimination (: excrétion) rénale

Le calcium urinaire est très faible (DANESH 1974 -124-), inférieure à 1 mg/24 heures le 1er jour de vie (WIDDOWSON 1962 -482-). Il n'existe pas de différence significative entre nouveau-né à terme et nouveau-né de petit poids de naissance.

Le phosphore urinaire est également très faible (HOHENAUER 1970 -251) moins d'1 mg/24 heures. La cléarance du phosphore s'élève beaucoup entre le 1er et le 3ème jour de vie. Ceci ne serait pas dû uniquement à l'évolution de la filtration glomérulaire.

L'AMP cyclique urinaire est à un taux comparable chez le nouveau-né (le 1er jour de vie) et chez l'adulte normal. Par contre, au 3ème jour, ce taux devient aussi élevé que ceux rencontrés chez les hyperparathyroïdiens (LINARELLI 1972 -290-). D'ailleurs, il existe une corrélation positive entre l'AMP cyclique urinaire et le phosphore urinaire (sauf chez le prématuré pour SIEGEL 1973 -425-). LINARELLI (-290-) conclut à une maturation de la réponse rénale à la PTH ou à une augmentation de l'activité parathyroïdienne entre le 1er et le 3ème jour de vie. Il pense que la maturation de la réponse phosphaturique à la PTH est secondaire à la maturation de la réponse de l'AMP cyclique à la PTH. TSANG (1972 -461-) montre que sous administration de PTH, l'AMP cyclique et le phosphore urinaire s'élèvent. Plus récemment, les travaux de AKSNES (1975 -2-) chez le prématuré, confirment ces résultats. Les taux d'AMP cyclique urinaire sont étudiés à 1, 2, 3 jours de vie chez des prématurés dont les calcémies varient de 69 à 83 mg/l, et chez des témoins normo-calcémiques.

	J_1 : AMP _c urinaire	J_3 : AMP _c urinaire
Nouveau-né normal	$3,84 \pm 0,80$ (n = 17)	$6,50 \pm 1,06$ (n = 4)
Nouveau-né hypocalcémique	$4,41 \pm 1,06$ (n = 7)	$10,40 \pm 1,72$ (n = 5)

en n moles/mg de créatinine.

ce qui va bien dans le sens d'un hyperparathyroïdisme réactionnel.

Chez le sujet carencé en vitamine D, VAINSEL (1975 -472-) a montré que le taux d'AMP cyclique urinaire est élevé. Ce taux est fonction, non pas de l'âge du sujet, ni de la calcémie, ni de la phosphorémie, mais en relation directe avec le taux de PTH, et celui des phosphatases alcalines. La perfusion calcique diminue l'AMP cyclique urinaire.

2.3.2 - L'OS

Charpente du corps humain, le squelette est un réservoir de calcium et peut normalement suppléer à un régime alimentaire déficitaire.

Il est constitué d'une phase inorganique et d'une matrice organique faite de collagène, mucopolysaccharides, sialoprotéines et lipides. Le collagène est fait de chaînes polypeptidiques et de certains amino-acides : la proline et l'hydroxyproline. L'hydroxyproline est retrouvée dans les urines sous forme dialysable lors de la résorption osseuse alors que la forme non dialysable apparaît lors des phases de synthèse osseuse (RAISZ 1970 -368-).

La phase inorganique de l'os est constituée de cristaux d'hydroxyapatite (Ca + P). La calcification apparaît lors de la précipitation de phosphate tricalcique. On insiste sur le caractère permanent du remodelage osseux : calcification et résorption (RASMUSSEN 1974 -377-), et il a été déterminé une unité de remodelage ("B.M.U." : basic multicellular unit de FROST 1964).

Autour des cristaux inclus dans la trame protéique de l'os (riche en hydroxyproline) se trouve un milieu intermédiaire entre les liquides extracellulaires et le cristal lui-même, "la couronne hydratante" de NEUMAN, dont la composition est fonction des ostéoblastes et qui joue un grand rôle dans les échanges entre l'os et le milieu intérieur.

L'hydroxyproline urinaire est un bon reflet du "turnover" du collagène, celui de la trame osseuse en particulier (DULL 1963 -161-, KLEIN 1964 -272-) qui est fonction de la croissance. Chez le nouveau-né à terme, le taux est bas (KLUJBER 1972 -276-) ; chez le prématuré, on assiste à une montée de ce taux dans les urines. Le dysmature présenterait un taux encore plus élevé (taux calculé en fonction de la surface corporelle et rapporté à la créatinine urinaire). Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre l'excrétion d'hydroxyproline (en mg/kg ou en mg/kg/j ou en mg/m²/j) et l'âge gestationnel et le poids de naissance.

2.3.3 - L'INTESTIN

Etant donné que le nouveau-né, au cours des premières heures de vie, n'est pas immédiatement alimenté, nous ne tiendrons pas compte de l'absorption intestinale que l'on peut considérer comme nulle, si l'on admet que les sécrétions endogènes sont faibles comme en témoigne l'élimination fécale du nouveau-né. En effet, le méconium du nouveau-né à terme contient :

- $6,4 \pm 2,2$ mg/kg/jour de calcium
- $2,3 \pm 0,8$ mg/kg/jour de phosphore

D'ailleurs, même s'il était alimenté de façon complète, le nouveau-né de petit poids de naissance n'absorberait que 20 à 40 % du calcium qui traverse la barrière placentaire pendant les derniers jours de la vie foetale (ainsi s'explique en partie la carence en calcium du prématuré) (SHAW 1976 -420-) (SENTERRE 1976 -419-).

III. - L E C A L C I U M M A T E R N E L P E N D A N T D A G E S T A T I O N

La calcémie maternelle chute progressivement à mesure qu'avance la gestation (TAN 1972 -441-, PITKIN 1975 -357- etc...) et tend à baisser davantage de grossesse en grossesse et au cours des cinq derniers mois de l'année (rôle de l'ensoleillement). Cette baisse intéresse le calcium ionisé échangeable (HEANEY 1971 -241-). Pour certains auteurs, elle serait due à l'hypoalbuminémie physiologique et ne porterait pas sur la fraction ionisée du calcium qui demeurerait constante (PITKIN 1975 -357-) en raison de l'hyperparathyroïdisme réactionnel maternel. A la naissance, calcémie, magnésémie et phosphorémie sont, chez la mère, inférieures aux taux retrouvés dans le sang du cordon (WIDDOWSON 1965 -484-). Il est bien établi actuellement que les concentrations sériques en iPTH et iCT augmentent avec la gestation (CUSHARD 1972 -122-), SAMAAAN 1975 -407-).

Les travaux de BARLET et GAREL (1975 -36-) montrent qu'il existe une déminéralisation importante chez les chèvres gestantes soumises à un régime pauvre en calcium et thyroïdectomisées (donc privées de CT). Les taux de iCT seraient plus élevés chez les brebis gestantes que chez les non gestantes et ce taux augmente lorsque le nombre de foetus augmente. Les auteurs concluent à un rôle physiologique certain : protéger la femelle contre une résorption osseuse excessive au cours de la gestation et de la lactation. On connaît mal, en pathologie humaine, quelles sont les répercussions de la thyroïdectomie maternelle, sur mère et enfant, en ce qui concerne le métabolisme calcique. De même, on explique mal l'ostéopétrose des enfants nés de mère porteuse d'un cancer à stroma amyloïde de la thyroïde (VERDY 1971 -473-).

Quant à l'impact de la vitamine D sur le métabolisme calcique maternel, au cours de la gestation, il reste mal connu. COKBURN (1975 -106-) a étudié la calcémie chez deux séries de femmes enceintes.

- Lot A : 633 femmes recevant 400 U.I./jour de vitamine D₂ dès la 12ème semaine de gestation
- Lot B : 627 femmes recevant un placebo

Calcémie	24 semaines	34 semaines	Délivrance
Lot A	9,46 mg % ml	↘ significative	9,23 mg % ml
Lot B	9,02 mg % ml	↗ significative	9,52 mg % ml

Il était utile de préciser ces notions pour aborder une question particulièrement importante : les relations materno fœtales en ce qui concerne le métabolisme phosphocalcique. En effet, celles-ci expliquent pour une large part l'état calcique du nouveau-né.

IV -- CONNAISSANCES ACTUELLES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE
 FOETAL ET NEONATAL - LES RELATIONS MATERNO FOETALES
 (PHOSPHOCALCIQUES)

Plus de la moitié des minéraux (tels que le calcium, le phosphore, le magnésium...) qui constituent le squelette du nouveau-né est apportée au foetus au cours des deux ou trois derniers mois de gestation (HEANEY 1971 -241-).

Les relations materno foetales se font par l'intermédiaire d'un organe encore très mal exploré : le placenta. Il existe de part et d'autre de cette barrière un gradient de concentration dont il est encore difficile d'affirmer qui en assure le maintien : contrôle maternel ?, contrôle foetal ?, contrôle placentaire ?, ou même contrôle mixte ... ? De nombreuses études ont été menées chez l'animal (BAWDEN 1965 -44-).

Nous suivrons le même plan que précédemment.

Le calcium

Son taux (calcium ionisé, en particulier) ainsi que celui du phosphore, paraît plus élevé dans le sang du foetus (WIDDOWSON 1962 -483-, BAWDEN 1965 -44-, TWARDOCK 1970 -470-), le mécanisme exact par lequel cette homéostasie protège le foetus est mal connu. Cependant, on sait que le foetus est parfaitement à l'abri des variations de calcémie maternelle, causées par différents procédés : administration d'extraits parathyroïdiens, ou de vitamine D (BRUNETTE 1968 -81-), perfusion calcique (BAWDEN 1967 -45-), protection vraisemblablement liée à un mécanisme de transfert actif du calcium à travers la barrière placentaire. Cependant d'autres facteurs semblent intervenir dans le maintien d'une calcémie foetale stable, telle que la haute affinité calcique des protéines plasmatiques foetales (DELIVORIA - PAPADOPOULOS 1967 -147-) et surtout le caractère fonctionnel des glandes parathyroïdes foetales (PIC 1968 -351-, 1969 -352-). Cependant en opposition avec DELVORIA - PAPADOPOULOS, des travaux portant sur l'évolution de la protéinémie foetale et de sa calcémie infirment cette hypothèse (chez le rat : travaux de PIC 1969 -352-, chez le lapin GRAHAM et PORTER 1971 -208-, chez le cobaye GRAHAM et SCOTHORN 1970 -207-).

La protéinémie du foetus est très faible et il n'y a pas de corrélation entre protéinémie et calcémie comme le démontrent les résultats obtenus par GAREL chez le rat (1975 -197-) ; les taux de calcium ultrafiltrable et de calcium ionisé sont donc probablement élevés chez le foetus (TAN 1972 -440-) et

seraient responsables comme on le reverra ultérieurement de l'inhibition de la sécrétion parathyroïdienne foetale et de la stimulation de la sécrétion de CT, permettant ainsi la croissance du squelette foetal.

Il est important de souligner ici que, à mesure que la gestation avance, la calcémie totale maternelle s'abaisse et parallèlement, celle du foetus augmente (et ainsi, nous trouvons une explication possible dans la variation des taux sériques cordonaux que nous verrons plus loin). C'est ainsi que la calcémie chez le foetus de 3 mois est de 5,5 mg/100 ml (WESTIN 1959) celle du prématuré se situe entre 8 et 9 mg/100 ml (BRUCK 1955 -80-) contre 11 mg/100 ml chez le nouveau-né à terme.

Le magnésium

On sait que la répartition du magnésium chez l'adulte se fait de la façon suivante (WALSER 1967) :

- 32 % lié aux protéines
- 55 % ionisé
- 13 % lié aux acides organiques

Il est très probable que les taux de magnésium ultrafiltrable ou ionisé chez le foetus soient très nettement supérieurs à ceux de la mère pour les stades les plus jeunes : les expériences de GAREL chez le rat (1975) corroborent cette hypothèse en montrant l'existence d'une relation inverse entre protéinémie et magnésémie.

Le phosphore

La phosphatémie est élevée chez le foetus (WIDDOWSON 1962 -483-). Il est difficile actuellement d'expliquer l'existence d'une phosphorémie, chez le foetus de rat, égale au double de celle de la mère. Si dans le cas de la calcémie (PIC, MANIEY et JOST 1965 -350-) et de la magnésémie (GAREL et BARLET 1974 -195-), l'ablation des parathyroïdes chez le foetus de rat par décapitation annule le gradient de concentration foetomaternel, dans le cas de la phosphatémie, rien n'est changé (PIC 1970 et 1973 -353-). Selon certains auteurs, un transport actif important à travers le placenta pourrait expliquer une phosphorémie foetale élevée (KLEM 1956 -274-), parallèlement à l'élévation du taux de calcium sérique foetal ; mais de façon inverse, on assiste à une chute du phosphore sérique qui est à 14 mg/100 ml chez le foetus immature puis à 6 mg/100 ml chez le nouveau-né à terme.

L'homéostasie phosphocalcique, aussi importante chez le foetus que chez le sujet adulte fait appel à des systèmes régulateurs sans doute multiples : maternels, placentaires et foetaux. A l'appui de cette affirmation concernant la réalité d'une fonction foetale des parathyroïdes ou de la calcitonine ou d'autres systèmes hormonaux, on peut citer l'expérience de PIC, MANIEY et JOST (1965 -350-) : les foetus privés de parathyroïdes et de calcitonine, par décapitation au 18,5ème jour, présentent à 21,5 jours une calcémie inférieure à celle des témoins de la même portée. La calcémie des mères de foetus est très légèrement supérieure à celle des mères de foetus non décapités. Ceci fait bien suspecter le rôle de facteurs endocriniens foetaux.

Fonction parathyroïdienne

Il existe des arguments solides en faveur d'une activité parathyroïdienne foetale. Dès 1942, SINCLAIR (cité par ROBILLARD et SMITH 1974 -388-) essaie de la mettre en évidence chez le fœtus de rat.

Preuves histologiques

Les travaux de SCOTHORNE (1964 -415-), de HANSSON (-233-) de ALTENÄHR (1973 -6-) confirment cette capacité pour les PT foetales d'élaborer la PTH (: étudesultrastructurales) - BUCKLE (-837-) précise même que cette activité peut se manifester dès la 12ème, 13ème semaine de gestation. NAGAKANI (1968 -324-) met en évidence au microscope électronique des granules de sécrétion dans les cellules parathyroïdiennes foetales humaines montrant par là une capacité sécrétoire.

Preuves expérimentales

Les taux sériques circulants de iPTH varient significativement et de façon inverse avec les taux de calcium sériques foetaux, et indépendamment du taux d'iPTH maternel (SMITH 1972 -429-) : ceci a été démontré chez le mouton (épreuve à l'E.D.T.A. par exemple). Le rein foetal serait même capable de répondre à la PTH ? (SMITH 1969 -428-). On pourrait alors expliquer la faible excrétion phosphorée foetale, peut-être (?) par l'insensibilité du rein à la PTH (pour certains auteurs), mais beaucoup plus par la freina-tion de la sécrétion de PTH foetale (liée à l'hypercalcémie), ou encore peut-être aussi à cause de la diminution de la filtration glomérulaire ?.

LERMAN (1975 -289-) montre chez le fœtus de singe que l'iPTH n'est pas détectable dans le sérum ; ceci toutefois n'est pas contre l'existence d'une sécrétion de PTH qui peut s'effectuer à un niveau très faible au dessous des limites de détection du dosage (liée à sa sensibilité).

Preuves cliniques

LANDING montre bien la réaction hyperparathyroïdienne rencontrée chez le nouveau-né de mère hypoparathyroïdienne (1970 -285-, SANN 1977 -410-). De même un hyperparathyroïdisme réactionnel s'observe chez des enfants nés de mère carencée en vitamine D (et qui présentent à la naissance des signes de rachitisme) (SANN 1976 -409-). Rappelons que ni la PTH, ni la CT ne passent la barrière placentaire (WEZMAN 1971 -481-, ALEXANDER 1973 -3-, GAREL 1975 -197-).

Une action directe de la PTH foetale au niveau de la barrière placen-taire, bien que très vraisemblable n'a pas fait l'objet d'étude particulière, à notre connaissance.

Au total, il est important de considérer l'autonomie de la calcémie du fœtus (et même de la phosphorémie et de la magnésémie) dont le contrôle est assuré par ses propres parathyroïdes, comme le montrent bien les travaux de PIC (1965 -350-, 1973 -353-) et de GAREL (1970 -192-, 1971 -193-, 1975 -198-) (FLEISCHMAN 1975 -172-).

Quant au nouveau-né, on sait qu'il existe chez lui une réponse à la PTH, comme l'a montré SMITH chez le mouton (1969 -428-). Cependant, l'hyperphosphorémie a pu être rattachée à l'immaturité rénale, car il existe une faible filtration glomérulaire par comparaison avec les enfants plus âgés et les adultes (Mc CRORY 1952 et DEAN 1947 cités par ROBILLARD et SMITH 1974 -388-). D'ailleurs le tubule rénal répond mal à la PTH au cours des premiers jours de la vie (Mc CRORY 1952, CONELLY 1962 -110-, LINARELLI 1972 -290-). C'est ainsi qu'on a pu mettre l'hyperphosphorémie néonatale sur le compte d'un hypoparathyroïdisme relatif transitoire. Au total, l'hyperphosphorémie pour certains auteurs tendraient à créer une hypocalcémie, et ils admettraient une certaine limitation de la fonction parathyroïdienne pendant la période néonatale.

L'importance des travaux de GAREL (1975 -197-) sur les relations maternofoetales phosphocalciques, en ce qui concerne le métabolisme et la fonction de la calcitonine nous a paru telle que nous développerons un peu plus largement ce chapitre où d'importantes précisions sur l'état foetal périnatal sont apportées. Nous étudierons ainsi successivement :

- quelques expérimentations ou observations mettant en évidence une sécrétion de CT chez le fœtus en fin de gestation, puis
- les relations maternofoetales et leur impact sur la fonction placentaire.

Fonction de la calcitonine

Comme pour la PTH, on dispose de nombreux arguments pour affirmer la mise en jeu de la CT au cours de la vie foetale et pendant la période néonatale.

Preuves histologiques et biologiques

Les études ultrastructurales (M.E.) ont permis d'observer une activité sécrétoire des cellules "C" thyroïdiennes chez le foetus de rat (STOECKEL 1970 -433-). D'autre part FEINBLATT (1971 -168-) a montré que des thyroïdes foetales en culture libèrent une substance inhibant le catabolisme osseux, cette sécrétion étant proportionnelle à la concentration en calcium du milieu.

Preuves expérimentales

GAREL a montré (1974 -196-, 1975 -197-) que dans plusieurs espèces animales le foetus était capable de sécréter de la CT. Des expériences de perfusion calcique chez le foetus (de mouton (GAREL 1974), de vache ou de cochon) montrent une élévation du taux de CT (LITTLEDIKE 1972 -295-).

Chez le foetus de rat âgé de 21,5 jours, l'injection d'un anticorps anti CT humaine est suivie une heure plus tard d'une augmentation de la calcémie foetale, effet annulé au bout de 2 heures. Cet effet hypercalcémiant va bien avec l'hypothèse de la mise en jeu de la CT (: hormone hypocalcémiante chez le foetus de rat : GAREL 1969 -191-). Comme la CT ne passe la barrière placentaire ni dans un sens, ni dans l'autre (GAREL 1975 -197-) on est bien obligé d'admettre qu'elle est sécrétée par le foetus lui-même chez qui elle pourrait intervenir dans le contrôle de la calcémie. La réponse hypocalcémiante à l'administration de CT chez le foetus ne semble pas être retrouvée dans toutes les espèces ; en effet, elle est notée chez le foetus de singe (LITTLEDIKE 1972 -295-) et de rat (GAREL 1969 -191-), mais elle est absente chez le foetus de cochon, de mouton ou de vache (LITTLEDIKE 1972, -295-). Bien plus, chez le cochon (LITTLEDIKE 1972 -295-) ou le rat (GAREL 1969 -191-) nouveau-né, elle est hypercalcémiante. Or puisque l'os foetal est sensible à la CT in vitro (FRIEDMAN 1965 -181-) certains auteurs pensent que le placenta est responsable de cette non-réponse (LITTLEDIKE 1972 -295-).

Chez le rat, l'injection du calcium à la mère, ou au foetus, ne fait pas varier de façon significative la calcémie du foetus dans le 1er cas ou de la mère dans le 2ème cas.

Chez l'animal adulte, il a été démontré que la sécrétion de CT est proportionnelle à la calcémie (CARE 1968 -90-) et que la perfusion de la thyroïde par une solution riche en magnésium entraîne une sécrétion de CT (CARE 1971 -92 bis-) (PENTO 1974). La calcémie et la magnésémie foetales élevées en fin de gestation pourraient donc être à l'origine d'une stimulation de la sécrétion de CT au cours de cette période. Et la diminution de la calcémie et de la magnésémie chez le foetus de rat à partir de 19,5 jours laisse penser à une entrée en fonction de la sécrétion thyroïdienne foetale de CT.

Les études chez le mouton montrent des résultats assez parallèles quant à la mise en fonction de la CT. Bien que le fœtus de mouton ait une calcémie élevée, (supérieure à celle de la mère, en particulier le taux de calcium ionisé), le taux de sécrétion basale de CT est le même chez la mère et le fœtus, (étude, chez la mère, de CARE, COOPER, DUNCAN, ORIMO 1968 -90-). Dix jours avant sa naissance, le fœtus est capable d'augmenter sa CT sous l'effet d'une hypercalcémie (relation linéaire). De même, l'augmentation de iCT sérique dans le sang de la mère est parallèle à l'augmentation de sa calcémie (début dix minutes après le début de la perfusion et retour rapide à la normale de façon parallèle). Les femelles les moins sensibles à la charge calcique sont celles dont le taux de base de CT est le plus élevé.

Chez le porc, PENTO (1973 -348-) fait la même observation.

Chez l'homme, les études de TAN (1972 -440-) (calcémie du fœtus), de TASHJIAN (1970 -446-) se rapprochent de ces constatations.

Nous ne pouvons clore ce chapitre sans aborder deux problèmes

- les relations mère-fœtus : et nous ferons allusion ici encore au placenta et à sa remarquable efficacité ;

- le rôle de la CT chez le fœtus ;

(il s'agit de travaux réalisés chez l'animal).

Une augmentation (20 mg/l) de la calcémie maternelle ne change guère la calcémie fœtale (GAREL). L'injection d'extrait parathyroïdien à la ratte en fin de gestation ne modifie pas la calcémie du fœtus à terme (KRUKOWSKI 1963 -282-) (GAREL 1971 -193-). De même, l'administration conjuguée de vitamine D et d'extraits parathyroïdiens chez le cobaye en fin de gestation reste sans effet sur le fœtus (BRUNETTE 1968 -81-), une augmentation plus importante de la calcémie chez la mère (50 mg/l) semble retentir légèrement sur la calcémie fœtale (BAWDEN 1967 -45-, chez la brebis) (GRAHAM 1971 -208-, chez le lapin). PIC (1968 -351-) montre qu'une baisse de la calcémie maternelle semble abaisser légèrement le taux de calcium sanguin fœtal. L'injection de CT à la mère est suivie d'une diminution de la calcémie fœtale chez le rat (GAREL 1968 -190-) (WEZEMAN 1971 -481-) qui n'est pas due au transfert placentaire de l'hormone. La même observation a été faite chez le cobaye (CRAWFORD 1969 -121-) GAREL obtient les mêmes résultats chez le rat et le mouton. (L'hypothèse d'un mécanisme de saturation rapide du transport actif de calcium à travers le placenta est séduisante car de fortes charges calciques aboutissent au même résultat).

Il n'est pas interdit de penser que les taux circulants d'iCT trouvés assez élevés chez le fœtus peuvent jouer un rôle dans la minéralisation de son squelette (SAMAAAN 1975 -407-). En effet, dans le sang du cordon, les taux élevés de iCT sont assez en faveur de cette hypothèse (cf plus loin). TAYLOR (1975 -448-) constate un pic de iCT chez l'embryon de poulet, vingt quatre heures avant l'éclosion de l'œuf. Comme il n'existe pas de preuves claires en faveur d'une action directe sur l'accrétion osseuse (même chez l'adulte), il reste l'hypothèse d'une action antirésorption osseuse déjà soulevée par de nombreux auteurs.

Quant à l'hypothèse selon laquelle la CT augmenterait le transfert placentaire materno-fœtal, elle ne peut être retenue car TWARDOCK (1970 -470-) montre qu'une perfusion calcique, en présence ou en l'absence de fœtus, chez le cobaye ne change pas le flux net de calcium à travers le placenta.

Il est évidemment bien difficile d'expliquer l'ostéopétrose du nouveau-né de mère porteuse d'un cancer à stroma amyloïde de la thyroïde sécrétant de la CT (Verdy 1971 -473-) puisque l'hormone ne traverse pas le placenta.

Rappelons enfin que la CT radioactive disparaît plus lentement du plasma foetal (demi-vie = 48 minutes) que du plasma maternel (demi-vi = 30 minutes) (Les organes foetaux dégraderaient plus lentement l'hormone ?...)

Fonction de la vitamine D

Un régime pauvre en calcium et en vitamine D, pendant la gestation retentit sur les réserves calciques de l'enfant (PURVIS 1973 -363-) (ANONYME 1974 -12 bis-) (MONCRIEFF 1974 -316-) (COCKBURN 1975 -106-). Chez les mères traitées par la vitamine D, les taux de 25-hydroxycholecalciferol maternels et cordonaux sont plus élevés que ceux des mères (et sang du cordon) non traitées par la vitamine D. Cependant, on a montré que lorsqu'une mère recevait de fortes doses de vitamine D avant l'accouchement, les taux de 25-hydroxycholecalciferol étaient plus élevés chez elle que dans le sang du cordon (FREDERICH A. 1977 : communication personnelle).

Il est difficile d'affirmer, dans l'état actuel de nos connaissances, si la 25-hydroxylase hépatique et la 1 α -hydroxylase rénale sont présentes et fonctionnelles chez le prématuré, avant 36 semaines de gestation (HILLMAN -249-250-). On ne dispose en effet que de peu d'études concernant ce problème (MORIUCHI 1974 -318-).

Conclusions

Au total, même lorsque l'on provoque artificiellement de très larges variations dans les concentrations plasmatiques de calcium, de phosphore ou de magnésium chez la mère, le fœtus parvient à maintenir sa calcémie sa phosphorémie ou sa magnésémie dans des limites très étroites. Cette autonomie du fœtus peut s'expliquer à l'aide de deux mécanismes :

- . Rôle prépondérant du placenta dans le transport actif de calcium et de phosphore de la mère au fœtus, rapidement saturable et non influençable par les hormones.

- . Rôle certain des hormones (maternelles ou fœtales) sur le flux net de calcium ou de phosphore à travers le placenta, mais dont l'importance respective est encore mal élucidée (en faveur de ce rôle les constatations suivantes ont pu être faites : poids des fœtus très diminué avec calcémie fœtale abaissée et hyperplasie des P.T. fœtales chez le fœtus de ratte thyroparathyroïdectomisée.) Il n'est pas non plus interdit de penser que ce rôle n'est que secondaire, régulateur de circonstances "extra" physiologiques...

Ayant aussi analysé rapidement les inter-relations foeto maternelles, il nous sera plus facile de comprendre l'état phosphocalcique rencontré chez le nouveau-né au cours des premières heures de la vie.

V - L E S A N G D U C O R D O N

Les études le concernant sont fort nombreuses. Nous en étudierons les différents paramètres, dans le même ordre que précédemment, en analysant successivement :

La calcémie

Elle varie, selon les auteurs, entre 90 et 120 mg/l, dans la majorité des cas au dessus de 95 mg/l et même de 100 mg/l ($> 5 \text{ mEq/l}$). Voici quelques exemples de valeurs moyennes de calcémie cordonale (SANN -408-).

<u>mg/l</u>	<u>Auteurs</u>
110 -----	BAKWIN
115,3 -----	TODD
111,41 $\pm$ 17,8 -----	PAUPE
105 -----	CRAIG
93,4 -----	ACHARYA
105,9 $\pm$ 11,8 -----	BRUCK
104,2 $\pm$ 10,1 -----	KHATTAB
104,0 $\pm$ 6,2 -----	SNODGRASS
116 -----	BERGMAN
108 $\pm$ 7 -----	DAVID
	SAMAAN etc ...

Il s'agit là, pour la plupart, des concentrations calciques retrouvées chez des nouveau-nés à terme.

Il n'existe pas de différence significative entre calcémie artérielle et veineuse (THALME -1971 -449-).

Ces taux sont nettement plus élevés que ceux rencontrés chez la mère (ARMSTRONG 1972 -16-, montre un rapport cordon/mère = 1,22) (SNODGRASS 1973 -430-), chez l'enfant ou chez l'adulte (BERGMAN 1971 -54-). Mais ce qui paraît plus intéressant encore est la différence de taux rencontrés chez l'enfant à terme ou le prématuré : chez ce dernier, en effet, il semble bien

exister un "handicap" (nous en avons parlé lors de l'étude des relations foeto-maternelles). Ce handicap pourrait expliquer en partie la survenue plus fréquente de l'hypocalcémie au cours des premiers jours de vie. (FREDERICH 1974 -180-).

La phosphorémie

Dans le sang du cordon, le taux du phosphore est deux fois plus élevé que chez la mère (THALME 1971 -449-), le plus souvent supérieur à 50 mg/l. (DAVID 1974 -128-; $= 62 \pm 10$ mg/l).

La magnésémie

Bien étudiée par ANAST (1964 -7-), elle ne présente guère de différence avec celle de l'adulte avec un taux voisin de 18 mg/l (TSANG 1970 -455-, 1972 -457-) (DAVID 1974 -128-). Le prématuré a un taux de magnésium comparable à celui du nouveau-né à terme alors que celui du dysmature est plus bas (TSANG 1970 -455-). Il existerait une corrélation inverse avec l'âge gestationnel.

L'iPTH

Ici commencent à apparaître d'importantes divergences entre les auteurs, liées vraisemblablement aux différentes méthodes de dosage utilisées. Si l'on prend quelques exemples :

LEQUIN (1970 -288-) 251 ± 63 pg/ml (267 ± 45 pour la mère)

FAIRNEY (1973 -164-) 97 pg/ml

TSANG (1973 -459 -) $117 \mu\text{Eq/ml}$ (S.E. 17,5)

ROOT (1973 -391-) 136 pg/ml (176 pour la mère)

" (1974 -392-) 15/19 mères sont détectables
 $= 155 \pm 74$ (S.D.) pg/ml

10/26 dans le sang du cordon sont détectables

BROWN (1973 -77-) non détectables ou taux inférieurs de 50 % à ceux de l'adulte

DAVID (1973 -125-) non détectable ($\mu\text{Eq/ml}$) ($n = 50$)

BERGMAN (1974 -57-) non détectable (ng/ml) (nouveau-nés de mère diabétiques)

WATNEY (1974 -478-) pas de différence significative entre :

- nouveau-né de mère caucasienne ($5,9 \pm 0,7$ mU/ml)

- nouveau-né de mère asiatique ($6,4 \pm 0,9$ mU/ml)

P.S. FLEISCHMAN (1975 -172-) non détectable chez le singe

rhésus (62 à $90 \mu\text{Eq/ml}$ chez la mère)

L'ict

Comme pour la PTH, on retrouve des discordances d'un auteur à un autre. MILLER et COPP ont obtenu des "activités hypocalcémiantes" élevées (leur méthode de dosage étant biologiques, on ne peut parler de taux de CT élevés).

En 1973, HESCH (-246-) met en évidence par une méthode immunométrique des taux supérieurs à ceux rencontrés chez l'adulte. DAVID (1974 -128-) trouve des taux bas ou non détectables (< 70 pg/ml) mais la moyenne semblerait plus élevée que chez l'adulte (extraction par le charbon).

SAMAAN publie en 1975 (-407-) des taux de $7,27 \pm 2,18$ (S.D.) ng/ml en sang artériel, significativement supérieurs aux taux veineux ($4,11 \pm 1,19$ (S.D.) ng/ml), alors que les mères ont des taux de $1,39 \pm 0,47$ (S.D.) ng/ml contre $0,49 \pm 0,25$ ng/ml chez des femmes non gestantes.

La vitamine D

La 25-OH-D₃ sérique est à un taux égal à celui de la mère, quel que soit l'âge gestationnel, et indépendamment du poids foetal (HADDAD 1972 -229-, HILLMAN 1974 -249-, ROSEN 1974 -394-). Le nouveau-né est entièrement dépendant de sa mère en ce qui concerne la vitamine D. WOLF (1975 -485-) a déterminé le taux de 25 hydroxycholécalférol du 2ème jour de vie :

10 nouveau-nés en été $15,1$ ng/ml

10 nouveau-nés en hiver $3,6$ ng/ml

qui confirme bien les travaux de FREDERICH A. sur l'influence saisonnière. (Communication personnelle).

Les autres hormones

Susceptibles d'intervenir dans le métabolisme phosphocalcique sont mal connues dans le sang du cordon.

Ce qui semble certain c'est que les taux de glucagon sont aussi élevés chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme (FEKETE 1972 -169-, MILNER 1972 -314-, SALLE 1977 -402-). Cependant, le taux de glucagon serait plus élevé chez le nouveau-né présentant une hypoxie (JOHNSTON 1973 -261-) ou autre traumatisme (LINDSEY 1974 -294-)

Quant aux autres hormones comme la gastrine (SANN et Coll. 1975), l'hormone de croissance, les ostrogènes, le cortisol etc..., elles ont montré pour la plupart des taux normaux ou élevés.

VI - L ' H Y P O C A L C E M I E N E O N A T A L E P R E C O C E

Les variations calciques sériques se retrouvent avec plus de fréquence chez le nouveau-né que chez les enfants ou les individus plus âgés et sont essentiellement des hypocalcémies. (KEHRER 1913).

6.1 - Evolution de la calcémie

Après la naissance, la calcémie s'abaisse progressivement sur deux ou trois jours et les concentrations sériques deviennent alors inférieures à celles du grand enfant. (LAURAS 1970 -286-) (SAINT MARTIN 1970 -400-). En général, le nouveau-né à terme voit sa calcémie baisser, atteignant le taux le plus bas entre 24 et 48 heures de vie : DAVID montre qu'elle passe de 110 mg/l dans le sang du cordon à $94,6 \pm 8,7$ mg/l (sur 59 sujets étudiés) (1973 -127-). Cette calcémie remonte ensuite progressivement pour "se normaliser" avant 10 jours de vie, la fraction ionisée de la calcémie suivant à peu près le même mouvement (BROWN 1972 -76-) (DAVID 1974 -128-). Rappelons au passage, que chez le nouveau-né à terme, on assiste à une augmentation de la phosphorémie jusqu'au 3ème ou 4ème jour. Quant à la magnésémie, à peine plus basse à la naissance que chez le grand enfant, elle se "normalise" rapidement à partir du 4ème jour.

La chute de la calcémie au cours des premiers jours de vie chez le nouveau-né de petit poids de naissance (prématuré ou dysmature) est également bien connue de tous. L'orientation actuelle de la médecine tend à prévenir cet état. Beaucoup d'auteurs se sont donc penchés sur le problème dont la solution ne semble pas aussi simple que l'on veut bien le dire (BERGMAN 1972 -55-, 1973 -56-, 1974 -59-, BARLTROP 1973 -37-).

Nous ne nous intéressons dans cette étude qu'aux mécanismes physiopathologiques et étiopathogéniques de l'hypocalcémie néonatale, laissant volontairement de côté l'étude approfondie des manifestations cliniques (GRIFFIN 1965 -212-, ANAST 1969 -8-), afin d'essayer d'apporter une contribution aux moyens thérapeutiques jusque là utilisés.

Les manifestations cliniques pour beaucoup d'auteurs ne sont pas en relation étroite avec le taux de Ca^{++} sanguin (CRAIG 1958 -119-120-). Inversement, pour DODD et RAPOPORT (1949), il existe une corrélation approximative assez nette. La tétanie néonatale se verrait dans 0,17 % des naissances (BRUCK 1955 -80-). ROBERTON et SMITH (1975 -386-) montrent que sur 8700 naissances, 45 enfants ont présenté une hypocalcémie néonatale précoce (: avant 48 heures de vie) dont 2 avec tableau de convulsions (soit 3,5 ‰. nouveau-nés).

Dans sa thèse sur le prématuré, M. FAU (1970 -167-) dénombre 110 cas sur 742 observations, de calcémie basse (inférieur à 75 mg/l), insistant sur le caractère asymptomatique de cet état.

Mais avant d'aller plus loin, il nous faut tenter de définir l'hypocalcémie.

6.2 - Essai de définition

Le taux de calcium sérique en dessous duquel on affirme l'hypocalcémie est discuté. C'est ainsi que pour SAVILLE (1960 -411-) on parle d'hypocalcémie en dessous de 90 mg/l, mais pour la majorité des auteurs, le seuil de 80 mg/l a été retenu (GITTLEMAN 1956 -205-) (CRAIG 1958 -119-) etc... Pour d'autres, c'est en dessous de 75 mg/l ou même de 70 mg/l que l'on est en droit de parler d'hypocalcémie (TSANG 1970 -454-) (BRUCK 1955 -80-) etc... Pour JUKARAINEN (1971 -263-) et ROBERTON (1975 -386-) il y a hypocalcémie à partir et en dessous de 3 mEq/l (soit 60 mg/l). Il est vrai que ces auteurs, comme ROSLI (1973 -396-), à juste titre d'ailleurs, admettent des chiffres plus bas pour le prématuré et le nouveau-né de petit poids de naissance par rapport à ceux rencontrés chez le nouveau-né à terme (ROSLI définit l'hypocalcémie néonatale précoce en dessous de 80 mg/l chez le nouveau-né à terme et en dessous de 70 mg/l chez le prématuré).

Pour d'autres auteurs, on ne peut parler d'hypocalcémie que par rapport à une population témoin (comme des nouveau-nés à terme pour ANAST 1969 -8-). Pour d'autres auteurs encore on ne parle d'hypocalcémie qu'en face de manifestations cliniques (:trémulations, hyperexcitabilité, convulsions, troubles du tonus), qui sont bien entendu très évocatrices, mais plus trompeurs sont : la dyspnée, l'apnée, les troubles cardiaques, un syndrome hémorragique etc...(OPPE 1970 -337-) (TROUGHTON 1972 -453-) (ARYANPUR 1974-26-). Pour COLLETTI (1974 -109-) l'enregistrement ECG et le calcul de l'intervalle Q-T_c est important (normalement égal ou inférieur à 0,19 seconde chez le nouveau-né à terme et inférieur à 0,20 seconde chez le nouveau-né prématuré).

On voit que la définition même de l'hypocalcémie est sujette à discussion.

Notre étude quant à elle s'est essentiellement intéressée aux variations du calcium sanguin, son évolution au cours des premières heures de vie.

Toujours dans le cadre d'une définition intervient le problème du rôle des protéines et de l'albumine en particulier (TSANG 1970 -454-). C'est pour-quoi certains auteurs ne préfèrent considérer que la fraction ionisée du calcium sanguin qui est beaucoup plus intéressante puisque c'est elle qui est hormono dépendante. En fait, ceci est contestable car la fraction ionisée reste stable. On a ainsi montré que les taux de protéines et d'albumine chez le prématuré étaient inférieurs à ceux du nouveau-né à terme.

	Protéines g % ml	Albumine 8 % ml
Prématuré	4,55 ± 0,59	3,55 ± 0,65
Nouveau-né à terme	5,11 ± 0,70	3,76 ± 0,79

(D'après NELSON TEXTBOOK of Pediatrics)

6.3 - Circonstances d'apparition

Beaucoup d'auteurs ont fait intervenir dans la genèse de l'hypocalcémie des 48 premières heures de vie, des facteurs favorisants aggravants, mais il existe, bien entendu, des causes indiscutables responsables de son apparition.

TSANG et OH (1970 -454-) étudiant de façon plus précise le nouveau-né de petit poids de naissance, insistent sur une dizaine de causes d'hypocalcémie.

6.3.1 - Les facteurs maternels : - diabète

- hyperparathyroïdie
- maladie coeliaque et facteurs placentaires
- carence en vit. D, autres...

1°) Au premier chef le DIABETE SUCRE, chez la femme enceinte est responsable de façon très fréquente d'hypocalcémie néonatale. GITTLEMAN et Coll. le soulignaient déjà en 1951 (-204-), mais aussi CRAIG et Coll. (1958 -120-), ZETTERSTRÖM et Coll. (1958 -487-), KHATTAB (1970 -270-), BAUER (1972 -42-).

En 1972, TSANG veut montrer que le degré d'hypocalcémie est parallèle à la sévérité du diabète* (-456-) mais certains auteurs ne retrouvent pas cette corrélation (HOHENAUER 1970 -251-).

((*) En particulier l'existence de lésions vasculaires)

La pathogénie de l'hypocalcémie survenant dans ce cas a donné lieu à de nombreuses controverses. Pour KATZ, ceci serait du au rôle du glucagon qui diminue le taux de calcium sanguin par un mécanisme direct ou indirect (HATTNER 1970 -239- fait intervenir la CT) (UNGER 1971 -471-). Une hyper-sécrétion de glucagon chez ces nouveau-nés pourrait expliquer l'hypocalcémie. MURPHY et Coll. (1971 -323-) ont mis en évidence des taux de glucagon circulant plus élevés chez le nouveau-né de mère diabétique.

Pour TSANG, la phosphorémie est plus élevée chez ce type de nouveau-né, par hypercatabolisme et, / ou /, par diminution de l'excrétion de phosphore (secondaire à un hypoparathyroïdisme, ou peut-être à une non réponse rénale à la PTH, ou encore, à une diminution de la filtration du P. sanguin) ; cependant ces nouveau-nés ont une réponse rénale normale et la filtration n'est pas diminuée... car il n'existe pas de différence significative dans la réabsorption tubulaire du phosphore entre les nouveau-nés de mère diabétique et les sujets témoins. Le taux de phosphore sérique plus élevé chez les nouveau-nés de mère diabétique pourrait être du à l'impossibilité de supporter une charge en phosphore endogène, ce qui implique que les P.T ne sont pas en cause.

Enfin, pour TSANG, la relative hypercalcémie in utéro pourrait provoquer une hyperglucagonémie et, / ou, une hypercalcitoninémie responsable d'une hypocalcémie néonatale (UNGER 1971 -471-, MUNSON 1970 -322-). Cependant, les travaux concernant les taux de corticostéroïdes et de glucagon circulants ne sont pas tous concordants. BLOOM (1972 -66-) trouve des taux de glucagon normaux. LUYCKX (1972 -299-) les trouve élevés. KLEIN (1973 -273-) met en

évidence des taux élevés de corticostéroïdes. Tout ceci ne facilite pas l'interprétation de l'hypocalcémie retrouvée chez les nouveau-nés de mère diabétique.

2°) Bien entendu, l'HYPERPARATHYROIDIE maternelle (par hyperplasie ou adénome) est à l'origine d'hypocalcémie grave chez le nouveau-né, de survenue souvent un peu retardée, comme l'a bien montré J. ISRAEL (1974 -260-) dans une thèse consacrée à ce problème, confirmant et complétant les études de HARTENSTEIN 1966 -236-, de FANCONI et Coll (1967 -165-), de BOCQUENTIN et Coll. (1973 -69-). Les premières descriptions semblent remonter à 1938 (FREDERICHSEN) et 1955 (BRUCE et STRONG -79-). Ce mécanisme physiopathologique reposant sur la mise au repos des P.T. foetales (en face de l'hypercalcémie maternelle).

3°) DAVIS (1965 -138-) met en cause la maladie coeliaque. D'ailleurs il est possible de faire entré dans ce cadre, par analogie, les facteurs "placentaires". KHATTAB n'hésite pas à parler de "Placental Insufficiency" (1971 -271-).

4°) Enfin, il est important de parler des carences en vitamine D chez la mère. C'est ainsi que COCKBURN (1975 -106-) montre sur 1200 observations que l'hypocalcémie survient avec 8 fois plus de fréquence chez le nouveau-né de mère carencée en vitamine D, (SANN 1977 -410-).

Si la carence alimentaire (ROBERTS 1973 -387-) est rare, il n'en est pas de même du manque d'ensoleillement. Dès 1968 le facteur saisonnier est pressenti, repris par ROBERTS, précisé par ROSEN (1974 -394-), confirmé et expliqué par FREDERICH (communication personnelle) : le moindre ensoleillement hivernal étant responsable d'une carence en vitamine D. Le rôle de l'éthnie souligné par WATNEY (1971 -477-) va dans ce sens (= race de couleur).

5°) Certains auteurs ont décrit des hypocalcémies néonatales chez des nouveau-nés de multipares ayant allaité (ROBERTS 1973).

Les traitements anticomitiaux chez la mère ont été accusés de favoriser l'hypocalcémie néonatale par le biais de leur action sur la vitamine D. (FRIIS 1977 -182-).

Enfin, les grossesses gémellaires ont été également incriminées (GITTLEMAN 1957, CRAIG 1958 -120-).

6.3.2 - Les facteurs obstétricaux

Là encore, les auteurs ont des avis souvent divergents.

Pour ROSSIER (1972 -397-), il n'existe pas de relation entre hypocalcémie néonatale du prématuré et pathologie de la grossesse, ni avec le travail, ni avec les circonstances de l'accouchement. Par contre, il souligne sa fréquence plus grande chez l'enfant dont l'Apgar à la naissance est inférieur à 8.

GITTLEMAN (1956 -205-) note que l'hypocalcémie est plus fréquente chez les enfants nés par césarienne que chez les nouveau-nés à terme accouchés normalement.

TSANG rend également responsable la toxémie gravidique comme facteur favorisant la baisse du taux de calcémie du nouveau-né. Bien entendu, ceci peut être rattaché à la souffrance foetale au cours de laquelle cet accident est bien connu.

6.3.3 - Les facteurs néonataux propres

1°) L'Age gestationnel et le poids de naissance

Le prématuré fait plus d'hypocalcémie que le nouveau-né à terme (BRUCK 1955 -80-) (TSANG 1970 -454-455-, 1973 -459-461-462-, 1975 -467-) c'est un facteur très important ; et même, il apparaît à beaucoup d'auteurs que la dysmaturité est moins responsable d'hypocalcémie que la prématurité (BAKWIN 1937 -32-, GITTLEMAN 1956 -205-, RADDE 1972 -366-).

RÖSLI 1973 -396- (: étude sur 174 enfants) admet que la calcémie baisse à moins de 70 mg/l chez 50 % des prématurés. La physiopathologie est encore mal élucidée. Pour certains auteurs, l'hypocalcémie néonatale est liée à l'immaturité rénale et / ou, à un hypoparathyroïdisme fonctionnel (BAKWIN 1939 -33-).

2°) Pathologie néonatale respiratoire

Beaucoup d'auteurs ont insisté sur la responsabilité de la détresse respiratoire du nouveau-né, quelle qu'en soit la cause dans la genèse de l'hypocalcémie. : apnée du prématuré, maladie des membranes hyalines, asphyxie, hypoxie, hypercapnie... C'est ainsi que TSANG met l'accent sur l'incidence de l'asphyxie (1973 -460-, 1974 -464-).

Pour STERN et ASTRU, l'hypoxie diminue la sortie de calcium osseux (WASSERMAN 1972).

Pour ROSSIER (1972 -397-) il n'y a pas de différence entre les enfants normaux et les enfants en D.R., par contre il admet que les nouveau-nés qui présentent une souffrance neurologique sont plus hypocalcémiques que les autres.

RÖSLI (1973 -396-): 78 % des nouveau-nés en D.R. présentent une hypocalcémie dont 59 % survenant entre la 12ème et la 36ème heure de vie.

GERSHANIK (1972 -200-) montre bien la baisse du taux de calcémie, plus importante et plus rapide chez les nouveau-nés présentant des apnées par rapport à des nouveau-nés normaux.

3°) Désordres métaboliques

1 - Pour beaucoup d'auteurs, l'apport de bicarbonates chez le nouveau-né, crée ou aggrave l'hypocalcémie. RADDE (1972 -366-) montre des variations rapides et importantes de la calcémie (de 1,68 mEq/l à 1,51 mEq/l 10 minutes après administration de bicarbonates). C'est l'augmentation du pH qui est cause des modifications du calcium ionisé (NERVEZ 1975 -325-).

2 - Le rôle du magnésium a été incriminé dans l'hypocalcémie néonatale, par CLARKE chez des nouveau-nés de mère diabétique (1967 -104-), ou coeliaques (DAVIS 1965 -138-). Ceci d'ailleurs a été souligné par d'autres auteurs : GITTLEMAN (1964 -206-), BAJPAI (au cours de l'EST 1967 -31-), EATEL (1969 -162-) : nouveau-nés de mère hyperparathyroïdienne)

TSANG (1972 -457-), RADDE (1972 -366-) la correction de l'hypocalcémie ne se fait qu'avec celle de l'hypomagnésémie. Pour SUH (1971 -434-, 1973 -435-), il s'agit d'un blocage de la fonction P.T.

DAVID (1975 -131-) a montré le blocage de l'excrétion de la PTH par l'hypomagnésémie. D'autres auteurs ont avancé le rôle possible de la CT, le blocage de synthèse de la PTH, son inactivation excessive etc... (ANAST 1972 -10-, 1975 -11-).

Quant aux observations de PAUNIER (1968 -344-), SALET (1966 -404-), (SKYBERG 1968) elles dépassent le cadre de notre étude car il s'agit d'hypocalcémies magnésio-dépendantes prolongées.

Mais on doit souligner que chez les nouveau-nés hypocalcémiques on rencontre fréquemment un taux de magnésium un peu abaissé sans que pour autant la correction de ce dernier (par apport exogène) n'entraîne la correction de l'hypocalcémie.

3 - Nous ne reviendrons pas sur le rôle de l'hypoprotidémie qui intervient par le biais du calcium ionisé.

4 - Il n'est pas inutile de souligner ici l'importance des relations entre calcium et phosphore : l'hyperphosphorémie diminue la calcémie en augmentant la fixation calcique dans les tissus (osseux en particulier), en inhibant le relargage osseux provoqué par la PTH et en favorisant l'action hypocalcémiante de la CT (RAISZ 1970 -368-). Pour SENTERRE, nous avons vu que ceci est discutable (1976 -419-). D'ailleurs bien que l'hyperphosphatémie se rencontre souvent chez l'enfant hypocalcémique, il ne semble pas exister de corrélation entre les taux de calcium et de phosphore sanguins (DAVID 1974 -128-).

4°) Nous ne ferons que citer l'hypocalcémie néonatale survenant chez l'enfant ayant subi une exsanguino-transfusion (hyperbilirubinémie, incompatibilité rhésus, état septicémique grave, syndrome de CIVD sévère etc...) dont la pathogénie a déjà été largement étudiée. (WEXLER 1948 -480-), (FARQUHAR 1958 -166-), (BAJPAI 1967 -31-) (RADDE 1972 -366-) (GERSHANIK 1973 -201-) (MILNER 1975 -314-) etc... Elle est en relation avec les citrates apportés par le sang transfusé.

Quant au rôle de l'alimentation et son impact sur la phosphorémie et le métabolisme calcique, son rôle n'étant à craindre qu'après quelques jours, nous ne l'aborderons pas car il dépasse le cadre de notre sujet. (GARDNER 1950 -189-) (TALBOT 1959) (WIDDOWSON 1963) (Mc CRORY 1952 -301-) (HANNA 1970 -232-) (LINARELLI 1972 -290-).

5°) L'hypoparathyroïdisme néonatal lié au sexe tel qu'il est décrit par PEDEN (1960 -347-) constitue une forme rare dans les étiologies de l'hypocalcémie néonatale. Elle survient cependant rarement avant le 5ème jour de vie, chez un garçon. Les troubles associés sont souvent sévères (cataracte, encéphalopathie). De même, les observations de KUNSTADTER et Coll. (1963 -283-) sortent du cadre de notre étude par le caractère tardif (> 3 semaines) de survenue de l'hypocalcémie.

6°) On a décrit des formes familiales d'hypoparathyroïdisme avec ou sans hypomagnésémie (MOSCHOS 1961 -319-) (NIKLASSEN 1970 -329-) (BARR 1971 -38-).

7°) L'hypoparathyroïdisme transitoire congénital idiopathique n'est peut être pas une entité à part: décrit par FANCONI et PRADER (1967 -165-) il se caractérise par une réponse normale à l'administration d'extraits parathyroïdiens (un des enfants a présenté, par la suite, une hypoplasie de l'émail des dents de lait). (BALSAN 1968 -34-) (ROSENBLOOM 1973 -395-).

8°) L'hypocalcémie néonatale peut également être révélatrice d'une hypoparathyroïdie rentrant dans le cadre d'un syndrome de Di George. Dans cette affection liée à une dysplasie congénitale des 3ème et 4ème poches pharyngiennes (HARVEY 1970 -238-) existe une hypocalcémie sévère (due à l'agénésie des glandes P.T), des troubles de l'immunité (par absence de thymus) et parfois des anomalies cardio-vasculaires. En principe sa révélation est plus tardive, après le 4ème, 5ème jour de vie. STEEL (1972 -431-) en fait une affection familiale.

9°) Nous ne pouvons clore ce chapitre sans évoquer l'étiologie de l'hypocalcémie au cours du pseudo hypoparathyroïdisme qui ne concerne pas en principe le nouveau-né. La physiopathologie en est variable, FAURE (1972) faisant intervenir la résistance rénale à la PTH, NUSYNOWITZ et KLEIN (1973 -332-) invoquant le caractère non actif de la forme circulant de la PTH (= pro PTH) et DREZNER admettant le rôle possible de l'absence de la protéine réceptive de l'AMP cyclique (1973 -157-).

10°) ROSSIER (1972 -397-) pense que l'hypocalcémie néonatale est plus fréquente s'il existe un état infectieux.

11°) Dans le rachitisme néonatal, il n'existe en principe pas d'hypocalcémie. On y trouve parfois une augmentation des phosphatases alcalines. Il peut être dû à une carence en vitamine D pendant la gestation (MONCRIEFF 1974 -316-) (SANN 1977 -410-). Dans les observations rapportées par TULLOCH (1974 -468-) la calcémie était basse mais il s'agissait de prématurés. Dans certains cas cependant ce rachitisme est lié à un hypoparathyroïdisme maternel (SANN 1976 -409-). Quelle qu'en soit l'origine, l'hyperparathyroïdisme réactionnel est corrigé par l'administration de vitamine D (DAVID 1976 -134-).

12°) Il est bien difficile d'admettre que le rythme circadien de la calcémie retrouvé chez l'adulte et absent chez le nouveau-né (JUBIZ 1972 -262-) puisse être à l'origine de certaines hypocalcémies néonatales.

6.4 - CONCLUSION

Au total cette étude fait ressortir des causes évidentes d'hypocalcémie mais elle souligne bien le caractère "idiopathique" de sa génèse dans la majorité des cas. C'est ainsi que l'HYPOPARATHYROIDISME NEONATAL a été incriminée par de nombreux auteurs :

TSANG 1973 (-459-)

FAIRNEY 1973 (-164-)

BARLTROP 1973 (-37-)

BERGMAN 1974 (-58-)

DAVID 1974 (-128-)

TSANG 1975 (-466-) etc...

- 1 - Chez les nouveau-nés présentant une pathologie particulière, cet hypoparathyroïdisme serait aggravé par l'action d'autres hormones qui se sont révélées hypocalcémiantes (corticostéroïdes, glucagon, CT...) (REYNOLDS 1973 -383-) (BERGMAN 1974).

Mais d'autres explications ont pu être avancées : cet hypoparathyroïdisme transitoire fonctionnel néonatal serait apparemment lié au transfert placentaire de calcium materno foetal qui s'accroît au cours des trois derniers mois de la gestation (BRUCK 1955 -80-), entraînant une élévation de la calcémie du fœtus responsable de la freination de ses parathyroïdes. Ceci expliquerait les taux bas de l'iPTH sérique, rapportés par DAVID (1974 -128-) et TSANG (1975 -466-). Cependant le mécanisme par lequel la calcémie fœtale est plus élevée chez les enfants de mère diabétique est mal connu.

- 2 - Pour d'autres auteurs, c'est dans une non réponse périphérique de la PTH qu'on peut trouver une explication de l'hypocalcémie néonatale. Bien que les parathyroïdes semblent répondre normalement au cours des 48 premières heures de vie (DAVID (Budapest) 1975 -130-), l'excrétion urinaire de l'AMP_c et de phosphate est basse chez l'enfant à terme le 1^{er} jour de vie et la réponse à l'administration de PTH inconsistante (LINARELLI 1972 -290-). Par contre, dès le 3^{ème} jour de vie, cette réponse augmente considérablement comme en témoigne l'élévation importante de l'excrétion de C - AMP et de phosphate urinaire.
- 3 - Egalement possible, comme le souligne ANAST (1975 -12-), est la responsabilité de la CT dans l'hypocalcémie néonatale. Les taux de iCT sont élevés dans le sang du cordon (SAMAAAN 1973 -405-406-, HESCH 1973 -246-) et au cours des premiers jours de vie, si on les compare à ceux trouvés chez l'adulte. (DAVID 1976 -133-).

DAVID et ANAST (1974 -128-) ont mis en évidence des taux élevés d'i PTH chez des enfants normocalcémiques et ont émis l'hypothèse d'une réponse parathyroïdienne compensatrice à un agent inducteur d'hypocalcémie, qui pourrait être la CT.

A la lumière des données de la littérature concernant la physiologie générale de la régulation phosphocalcique et de l'évolution de la calcémie chez le nouveau-né de petit poids de naissance au cours des premiers jours de la vie, nous avons voulu, par des observations personnelles, préciser certains mécanismes comme l'hypoparathyroïdie alléguée, le déterminisme de la sécrétion de calcitonine, avant d'envisager une conduite pratique face à l'hypocalcémie néonatale précoce.

VII - LES ETUDES MENEES A S₂ DEPUIS A V R I L 1 9 7 4

Nous essaierons d'adopter, dans leur exposé un ordre logique dans la marche de notre raisonnement, tout en respectant la chronologie des travaux. Nous aborderons ainsi pour chacune de ces études

- le protocole technique
- les résultats
- les commentaires qu'ils peuvent soulever.

7.1 - METHODOLOGIE

7.1.1 - Méthodes de dosage

A - Les échantillons de sang prélevés chez les nouveau-nés ont été centrifugés très rapidement et mis au congélateur (- 40°C).

- + Les taux de calcium et de magnésium sériques ont été déterminés par spectrophotométrie d'absorption atomique et par méthode colorimétrique (GINDLER 1971 -202-, 1972 -203-).
- + Les taux sériques de phosphore inorganique ont été déterminés selon la méthode de FISKE et SUBBAROW (-171-).
- + Quant au pH sanguin, il a été calculé par la méthode d'ASTRUP (-426-).
- + Les protéines plasmatiques ont été dosées par la méthode de WEICHSELBAUNN (-479-).
- + Les dosages de la parathormone et de la calcitonine ont bénéficié de méthode radio-immunologiques dont nous allons donner le protocole.
- + Le dosage de la gastrine a lui aussi été réalisé par méthode radio-immunologique (GANGULI 1972 -188-) chez l'adulte le taux normal est de 40 à 100 pg/ml.

Tous les échantillons de sang prélevés ont été analysés au cours d'un même dosage afin d'éliminer les causes d'erreurs par variation d'un dosage à un autre. Les échantillons provenant d'un même enfant ont été groupés afin d'éviter l'effet des variations au cours du dosage lui-même.

+ Enfin, les dosages d'AMP cyclique urinaires sont radio-immunologiques (KIT BORHINGER).

B - Les résultats

ont fait l'objet d'une analyse statistique. Nous avons déterminé la moyenne, la déviation standard, puis pratiqué des études de corrélations avec analyse de régression, en utilisant des tests de STUDENT "appariés" ou non "appariés" (Département d'Informatique des H.C.L.) (Calculs effectués sur ORDINATEUR IRIS 60) (BROWNLEE 1967 -78-, SCHWARTZ -413-).

Le travail que nous présentons porte sur plus de 140 nouveau-nés de petit poids de naissance dont nous avons essayé de suivre régulièrement les différents paramètres du métabolisme phosphocalcique. Il a pour but d'établir de façon aussi précise que possible la part de responsabilité qui revient à chacun d'eux dans la survenue de l'hypocalcémie néonatale précoce.

C - Notre dosage de la parathormone

(Dr. L. DAVID - Service de Pédiatrie - Pavillon S bis, Pr R. FRANCOIS, Hôpital Edouard Herriot, 69374 - LYON - Cedex 2 - et unité de recherche endocrinienne chez l'enfant. INSERM (u. 34) Pr. J. BERTRAND, Hôpital Debrousse 69005 - LYON).

L'anticorps

Il nous a été fourni par le Pr. C.S. ANAST (Service de Pédiatrie. Université du MISSOURI - COLUMBIA - U.S.A.). Il est obtenu par immunisation d'un cobaye avec de la P.T.H. bovine partiellement purifiée et est dénommé G.P.6. Il est utilisé à une dilution finale de 1/200.000ème. Les études de filtration sur gel précisent qu'il détecte l'extrémité carboxy-terminale circulante (donc à la fois l'hormone formée de 84 amino-acides de P.M. 9500, et le fragment immuno-réactif plus petit de P.M. 7000).

Le sérum hyperparathyroïdien

a été constitué par un pool de sérums prélevés chez des insuffisants rénaux chroniques hémodialysés ; il est utilisé comme sérum de référence pour la courbe standard. On exprime les résultats en microlitres équivalents de ce pool sérique de référence par millilitre ($\mu\text{LEq/ml}$). Un sérum de sujet hypoparathyroïdien permet d'effectuer les dilutions.

L'hormone traceuse

est de la P.T.H. bovine extraite et purifiée (laboratoire du Pr. C.S. ANAST. Elle est marquée à l'iode 125 (^{125}I) selon la méthode de HUNTER et GREENWOOD (1962 -259-) (: méthode à la chloramine T-) Une chromatographie électrophorétique

rèse donne l'assurance d'un marquage correct et spécifique et permet de calculer l'activité spécifique de l'hormone marquée.

L'incubation

se fait selon la méthode proposée par ARNAUD (1971 -22-), en présence d'inhibiteur de peptidase (Trasylol : ZYMOFREN^R) pour limiter la dégradation de l'hormone lors de l'incubation. Celle-ci se fait avec un système non équilibré avec une première incubation de trois jours, mettant en présence l'hormone froide et l'anticorps, suivie d'une deuxième incubation de deux jours après adjonction d'hormone marquée (5000 coups par minute et par tube).

La séparation

des 2 fractions (libre et liée) s'effectue en utilisant une solution de charbon activé NORIT-A - DEXTRAN 70 (RIEUTORT 1972 -384-) (DAVID 1975 -132-). Les 2 fractions sont passées dans un compteur gamma packard (5 minutes). Les calculs des rapports B/F (lié/libre) sont livrés à une machine Olivetti.

Résultats

Pour les études réalisées avant avril 1975, la limite inférieure de sensibilité est d'environ 10 μ Eq/ml. A peu près 90 % des sérums témoins (enfants et adultes normaux) ont des valeurs détectables d'iP.T.H. dont le taux moyen se situe autour de 50 μ Eq/ml. En raison d'un réétalonnage avec un nouveau pool de sérums hyperparathyroïdiens, les valeurs normales sont différentes pour les études réalisées après avril 1975. La limite supérieure de la normale est alors de 100 μ Eq/ml, avec une limite inférieure de sensibilité d'environ 25 μ Eq/ml.

Nous incluons toujours dans nos dosages (à titre comparatif et pour vérifier la stabilité) des sérums d'adultes et de sujets porteurs d'insuffisance rénale chronique.

D - Notre dosage de la calcitonine

(Dr. L. DAVID : même référence que pour la PTH)

L'anticorps

Il nous a été fourni par CIBA (Bâle) (Dr. RITTEL et MAIER).
Il a été obtenu chez la chèvre.

L'iodation

Le marquage à l'iode 125 (¹²⁵I) se fait par la méthode à la chloramine T de HUNTER et GREENWOOD (1962 -259-). (Hormone de synthèse).

La séparation

par chromato-électrophorèse permet de vérifier la qualité du marquage (BERSON 1956 -62-) (utilisation d'un radio-chromatographe SCANNER pour la lecture après électrophorèse sur papier WHATMAN 3 M.C., dans un tampon Veronal 0,1 M. pH 8).

La séparation de l'hormone libre de l'hormone liée à l'anti-corps se fait en utilisant une solution de charbon végétal activé NORIT-A-DEXTRAN 70. (RIEUTORT 1972 -384-, HABENER 1973 -226-, DAVID 1975 -132-). Comptage sur compteur gamma Packard (5 minutes) des deux fractions B et F. Les calculs des rapports B/F (lié/libre) sont pratiqués sur machine Olivetti.

L'incubation

Des quantités constantes de CT^{*} (CT marquée, à 5000 coups par minute et par tube) et d'antisérum dilué sont incubés en présence de quantités variables d'hormone froide (en triple) ou en présence des échantillons de plasma à doses (en doubles). Simultanément, des tubes témoins ("blancs") sont réalisés (en triple) en l'absence d'antisérum, pour déterminer le pourcentage de radio-activité migrant dans la fraction liée de façon non spécifique après incubation. Pour limiter au maximum l'endommagement, il est ajouté dans le milieu un inhibiteur des peptidases (trasyloïl : ZYMOFREN^R SPECIA : 1 %). L'addition de quantités croissantes d'étalon déplacé de façon compétitive la CT^{*} liée à l'anticorps.

L'hormone froide

La courbe étalon est obtenue avec la C.T. synthétique à des concentrations variables.

Spécificité du dosage

Le système utilisé ne présente pas de réaction croisée avec d'autres hormones polypeptidiques (DIETRICH 1975 -154-). D'ailleurs, l'augmentation de la sécrétion de CT après injection intra-veineuse de calcium est un bon argument en faveur de la spécificité du dosage. Nous incluons dans tous les dosages des sérums témoins (adultes : non détectables, sérum hyper de carcinome médullaire à stroma amyloïde de la thyroïde, et autres sérums connus).

Résultats

La majorité des auteurs sont d'accord pour affirmer que les taux sériques normaux de iCT sont à la limite de la sensibilité des dosages radio-immunologiques ($< 0,1$ ng/ml) (TASHJIAN 1974 -447-) (DEFTOS 1973 -143-). Des techniques plus fines avec concentration et filtration sur gel ont permis à DEFTOS et PARTHEMORE (1974 -145-) de définir un taux normal moyen qui serait compris entre 5 et 50 pg/ml chez l'adulte. Dans notre système, les taux circulants de C.T. immuno-réactive chez l'adulte et chez le grand enfant ne sont pas détectables, inférieur à 150 pg/ml.

7.1.2 - Protocoles d'études

Afin de pouvoir tenter de préciser le déterminisme de l'hypocalcémie du nouveau-né prématuré ou dysmature, au cours des premiers jours de vie, nous avons procédé à une première étude concernant des nouveau-nés de petit poids de naissance avec une surveillance régulière (longitudinale) sur 48 heures. Nous avons ensuite orienté plus particulièrement notre attention sur les 12 premières heures de vie, période qui nous semblait très riche en modifications humorales.

Puis nous avons voulu apprécier la part de responsabilité incombant à chacun des paramètres hormonaux, à savoir la P.T.H., puis la C.T., et enfin la vitamine D. En ce qui concerne la C.T., nous avons étudié ses rapports avec les hormones gastro-intestinales d'une part et la P.T.H. d'autre part. Nous avons également essayé d'aborder le déterminisme de sa sécrétion. Nous avons voulu vérifier ensuite le caractère fonctionnel et autonome de la sécrétion de P.T.H., en étudiant ses effets sur les récepteurs périphériques. Enfin, il est actuellement en cours des travaux sur la vitamine D et son rôle hormonal au cours des premières heures de vie (conjointement avec l'équipe de SENTERRE à Liège).

Ce travail a été commencé en avril 1974.

- Le poids des enfants a varié de 1200 à 2700 grammes (prématurés ou dysmaturés) ;
- L'âge gestationnel a été apprécié selon la méthode proposée par DUBOWITZ (1970 -159-). Les âges extrêmes vont de 30 à 41 semaines de gestation.
- Certains enfants présentaient des conditions pathologiques (risque infectieux, détresses respiratoires par maladie des membranes hyalines, asphyxies, tachypnées transitoires par retard de résorption...).
- Il a été mis en place un cathéter artériel ombilical chez les enfants présentant une pathologie particulière (détresse respiratoire...). Les prélèvements de sang ont eu lieu à l'aide du cathéter (s'il y en avait un) ou par ponction d'une veine périphérique avec une épicro-nienne.

A - Etude longitudinale de la fonction parathyroïdienne du nouveau-né de petit poids de naissance pendant les 48 premières heures de vie (130, 135)

Nous avons suivi à S₂, d'avril à décembre 1974, 55 nouveau-nés :

- le poids moyen était de 1820 g (extrêmes 1210 et 2500 g) ;
- l'âge gestationnel allait de 30 à 40 semaines de gestation avec une moyenne de 34,5 semaines. Il y avait 21 enfants dysmatures ;
- 22 enfants présentaient des signes de détresse respiratoire (10 nouveau-nés atteints de maladie des membranes hyalines, 6 asphyxiques et 6 oedèmes pulmonaires).
- l'étude du pH à l'entrée dans l'unité, montrait une valeur moyenne de 7,31 (chiffres extrêmes : 7,14 à 7,48). La correction de l'acidose,

lorsqu'elle était nécessaire, a été faite avec une solution de bicarbonate (à 42 ‰) en perfusion.

- tous les sujets ont été perfusés avec une solution de glucose à 10 % après le premier prélèvement de sang, dans les 3 heures qui ont suivi leur admission. Ils ont tous été alimentés dès la 12ème heure de vie avec du lait féminin.
- un apport calcique de 30 mg/kg/24 heures a été pratiqué systématiquement après le prélèvement de 22 - 26 heures sous forme de gluconate de calcium adjoint à la perfusion, à l'exception de 3 enfants. Il n'a pas été administré de vitamine D au cours de cette étude.
- les prélèvements de sang ont été pratiqués aux temps :
 - 1 à 3 heures après la naissance
 - 12 à 14 heures après la naissance
 - 22 à 26 heures " "
 - 34 à 38 heures " "
 - 44 à 48 heures " "

Tous les enfants ont eu au moins un prélèvement avant 14 heures de vie (41 échantillons ayant été obtenus avant la 3ème heure). Nous avons pu suivre ainsi avec 2 prélèvements et plus sur 2 jours complets, 48 enfants; un total de 135 échantillons de sang ont été recueillis sur lesquels ont été déterminés calcémie, phosphorémie, magnésémie et taux sérique de parathormone (radio-immunologique).

B - Etude longitudinale des variations sériques de la calcitonine immuno-réactive circulante chez le nouveau-né de petit poids de naissance au cours des 48 premières heures de vie (-136-).

Notre travail a porté ici sur 16 nouveau-nés (avril à juin 1975)

- le poids moyen était de 2013 g ($\pm$ 351 g) (extrêmes 1300 et 2700 g) ;
- l'âge gestationnel allait de 32 à 41 semaines de gestation avec une moyenne de 36,2 ($\pm$ 2,7 semaines). Il y avait 8 enfants dysmaturés et 11 prématurés. Deux nouveau-nés avaient 38 semaines, 1 sujet avait 40 semaines et 2 enfants 41 semaines de gestation ;
- six enfants présentaient des signes de détresse respiratoire (1 maladie des membranes hyalines, 5 oedèmes pulmonaires) ;
- l'étude du pH à l'entrée dans l'unité montrait une valeur moyenne de 7,29 ($\pm$ 0,07). Nous avons ultérieurement corrigé l'acidose chaque fois que cela s'est avéré nécessaire ;
- tous les enfants ont été perfusés avec une solution de glucose à 10 % juste après le 1er prélèvement sanguin pratiqué (1 - 2 heures). L'alimentation n'a été commencée qu'à la 12ème heure de vie sous forme de lait féminin ;
- il n'a pas été administré de calcium ni de vitamine D pendant cette étude ;
- les prélèvements de sang ont eu lieu aux temps

1 - 2 heures après la naissance		
10 - 12 heures	"	"
22 - 26 heures	"	"
34 - 38 heures	"	"
44 - 48 heures	"	"

Tous les enfants sauf 1 ont eu un prélèvement avant 2 heures de vie (ce dernier n'a eu son 1er prélèvement qu'à 12 heures de vie). Il a été recueilli au total 48 échantillons sur lesquels ont été déterminés calcémie, phosphorémie, magnésémie, taux de protéines, de parathormone et de calcitonine immuno-réactives sériques circulantes.

C - Etude longitudinale des variations sériques de la parathormone et de la calcitonine immuno-réactives chez le nouveau-né de petit poids de naissance au cours des 12 premières heures de vie (-133-)

Cette étude a porté sur 7 enfants ;

- le poids moyen était de 2065 g ($\pm$ 370 g) ;
- l'âge gestationnel moyen était de $35,4 \pm 2,6$ semaines de gestation ;
- on ne relève pas de pathologie particulière ;
- tous les enfants ont été perfusés avec du sérum glucosé à 10 % dans les mêmes conditions que pour les 2 études précédentes ;
- les enfants n'ont reçu ni calcium, ni vitamine D, ni alimentation au cours de cette épreuve ;
- les prélèvements de sang ont eu lieu aux temps :
 - 0 : dans le sang du cordon, à la naissance
 - 2 heures de vie
 - 5 heures de vie
 - 8 heures de vie
 - 11 heures de vie

Il a été déterminé sur chaque échantillon : calcémie, phosphorémie, magnésémie, taux de parathormone et de calcitonine immuno-réactives sériques circulantes.

D - Etude du déterminisme de l'hypercalcitoninémie néonatale : effets du glucagon sur les taux sériques de calcium, phosphore, magnésium, calcitonine, gastrine et parathormone chez le nouveau-né de petit poids de naissance (-137-)

Cette étude a porté sur 4 enfants

- les poids allaient de 2150 g à 2400 grammes ;
- l'âge gestationnel variait de 33 à 37 semaines de gestation.
L'un des enfants était dysmature (n° 4 : 37 semaines et 2150 g).
- il n'y avait pas de pathologie particulière, et pas d'antécédent diabétique maternel ;
- les 4 enfants ont reçu une perfusion de glucose à 10 % (80 ml/kg/j) avec un apport calcique de 30 mg/kg/j, jusqu'à 3 heures avant l'épreuve, temps à partir duquel les enfants ont alors été perfusés avec du sérum glucosé à 10 % (2 ml/heure) ne contenant pas de calcium. Cette perfusion a été maintenue pendant l'épreuve.
- les prélèvements de sang ont eu lieu aux temps :
 - . - 5 minutes
 - . + 15 minutes
 - . + 30 minutes
 - . + 60 minutes , une injection de glucagon (intra-veineuse, sur 2 minutes) de 0,5 mg ayant été pratiquée au temps 0. Rappelons que cette dose a été préconisée pour le traitement de l'hypoglycémie néonatale, car elle n'a jamais entraîné d'effets secondaires nuisibles (SWYER 1975 -438-).

E - Evaluation des taux sériques circulants de parathormone et de calcitonine immuno-réactive chez le nouveau-né de petit poids de naissance perfusé ou non avec une solution de calcium (-403-).

Ce travail a porté sur 41 nouveau-nés dont 16 ont reçu une solution de glucose à 10 % en perfusion par une veine périphérique (groupe I), alors que les 25 autres ont reçu en outre un supplément calcique de 35 mg/kg/jour (soit 1,7 mEq/kg/j) de calcium élément (sous forme de gluconate).

- le poids moyen était de :

• 2008 ($\pm$ 392) grammes (groupe II)

• 2013 ($\pm$ 351) grammes (groupe I)

avec des poids extrêmes de 1300 à 2700 grammes.

- l'âge gestationnel moyen était de :

• 36,3 ($\pm$ 3,34) semaines de gestation (groupe II)

• 36,2 ($\pm$ 2,7) semaines de gestation (groupe I)

- on note que 13 enfants ont présenté une petite détresse respiratoire. le pH sanguin a été corrigé chaque fois que nécessaire.

- les prélèvements de sang ont été effectués à

1 - 2 heures de vie

10 - 14 heures "

22 - 26 heures "

34 - 38 heures "

44 - 48 heures "

Il a été déterminé sur chaque échantillon sanguin : calcémie, phosphorémie, magnésémie, taux de protéines, de parathormone de calcitonine immuno-réactives sériques circulants.

F - Etude du déterminisme de l'hypercalcitoninémie néonatale : effets d'une perfusion calcique précoce chez le nouveau-né de petit poids de naissance

Ce travail a été mené en étudiant 8 nouveau-nés qui se répartissent de la façon suivante :

- poids de naissance de 1500 à 2450 grammes
- âge gestationnel de 34 à 40 semaines de gestation
- on ne relève aucune pathologie particulière
- les enfants ont été perfusés à partir de 1 à 3 heures de vie avec une solution contenant du calcium sous forme de gluconate ; l'apport était correspondant aux évaluations du transfert calcique à travers le placenta pendant le dernier trimestre de la grossesse (environ 150 mg/kg/24 heures) soit 70 mg/kg/12 heures. PITKIN (1975) chez l'animal (singe, mouton) l'estime même supérieure (167 et 203 mg/kg/24 heures). La perfusion a été maintenue 12 heures.

- les prélèvements de sang ont eu lieu à

1 heure (: juste avant la perfusion)

12 heures (après début de la perfusion)

Il a été déterminé sur chaque échantillon de sang : calcémie, phosphorémie, magnésémie, taux circulants d'iPTH, d'iCT, d'igastatine.

Un groupe de 8 nouveau-nés de petits poids de naissance (perfusés) seulement avec du SG à 10 % a servi de témoin.

G - Effets du fragment 1-34 de la P.T.H. chez le nouveau-né de petit P.N.

Cette épreuve a été menée chez 6 nouveau-nés garçons (: raisons techniques : recueil des urines). Le poids moyen était de 2170 grammes (de 2000 à 2400 g). L'âge gestationnel allait de 36 à 39 semaines (de gestation) avec une moyenne de 36,7. Un enfant était dysmature (n° 3). Ces enfants ne présentaient aucune pathologie particulière. Ils ont été perfusés avec une solution de sérum glucosé à 10 % ne contenant pas de calcium. Ils n'ont pas été alimentés au cours de l'épreuve. Ils n'ont pas reçu de vitamine D. L'épreuve a été menée entre le 1er et le 2ème jour de vie ; cependant, un enfant a été exploré à 4 heures de vie (n° 4), plus précocement que les autres, et chez un deuxième enfant (n° 3), l'épreuve a commencé à 68 heures de vie. Les premières urines émises ont été jetées et un collecteur a été mis en place.

Dès la 2ème miction, nous avons :

- recueilli les urines, et noté le temps écoulé entre les 2 premières mictions (U₀)
- prélevé un échantillon de sang (Po)
- puis injecté par voie intra-musculaire de la parathormone de synthèse (fragment 1-34) à la dose de 20 U.I./kg. Ce fragment correspond à l'extrémité aminée active de la parathormone bovine (BREWER et RONAN 1970 -73-). Il est synthétisé et délivré sous forme lyophilisée par les laboratoires BECKMAN. Son activité biologique a été démontrée dans l'espèce humaine (CZEKALSKI 1974 -123-).

Les prélèvements de sang et d'urines ont eu lieu simultanément ensuite aux temps :

t + 1 h 30	(U ₁ - P ₁)
t + 3 h ou 4 h	(U ₃ - P ₃)
t + 6 h	(U ₆ - P ₆)
t + 12 h	(U ₁₂ - P ₁₂)
t + 24 h	(U ₂₄ - P ₂₄)

Sur les échantillons de sang, nous avons déterminés calcémie, phosphorémie, créatininémie, taux de parathormone et de calcitonine immuno-réactives

Sur les urines, il a été dosé :

calcium, phosphore, hydroxyproline, AMP cyclique et créatinine. Les résultats ont été rapportés à l'unité de temps par gramme de créatinine urinaire.

Afin d'avoir un élément de référence, nous avons pratiqué la même épreuve chez un enfant plus grand porteur d'une hypoparathyroïdie.

Bien entendu en ce qui concerne les urines, les recueils ont eu lieu le plus près possible des temps indiqués, et il a, de toute façon, toujours été précisé l'intervalle de temps entre 2 mictions.

7.2 - Résultats

Nous donnerons, dans l'ordre des protocoles exposés précédemment, les résultats concernant :

- la calcémie
- la magnésémie
- la phosphorémie
- et les autres paramètres étudiés : protéines, et surtout iPTH, iCT, igastrine.

Pour chacun d'eux, nous mentionnerons les temps les plus significatifs avant d'étudier les différentes corrélations observées.

A - Etude longitudinale de la fonction PT du nouveau-né de petit P.N pendant les 48 premières heures de vie

. Les moyennes des taux de calcium sanguin montrent une décroissance rapide particulièrement nette jusqu'au temps 22 - 26 heures où semble alors s'établir un plateau.

au départ $8,74 \pm 0,92$ mg/100 ml

puis $8,11 \pm 1,09$ mg/100 ml à 12 - 14 h ($p < 0,001$)

et $7,80 \pm 0,93$ mg/100 ml à 22 - 26 h ($p < 0,001$)

alors qu'ultérieurement, les chiffres ne montrent pas de différence significative :

$7,80 \pm 0,72$ mg/100 ml à 44 - 48 h

(fig. 1)

. La magnésémie ne paraît pas affectée de variations significatives bien que l'on observe une baisse légère le 1er jour faisant place à une remontée discrète les 24 heures suivantes (fig. 1).

$1,79 \text{ mg} \pm 0,25 \text{ mg/100 ml}$ au temps 1 - 3 h

$1,73 \text{ mg} \pm 0,19 \text{ mg/100 ml}$ à 22 - 26 heures

$1,80 \text{ mg} \pm 0,19 \text{ mg/100 ml}$ à 44 - 48 heures

. La phosphorémie semble augmenter au cours de l'étude mais ceci n'est pas significatif

$4,95 \pm 0,93$ mg/100 ml au temps 1 - 3 heures

$5,32 \pm 1,21$ mg/100 ml au temps 44 - 48 heures

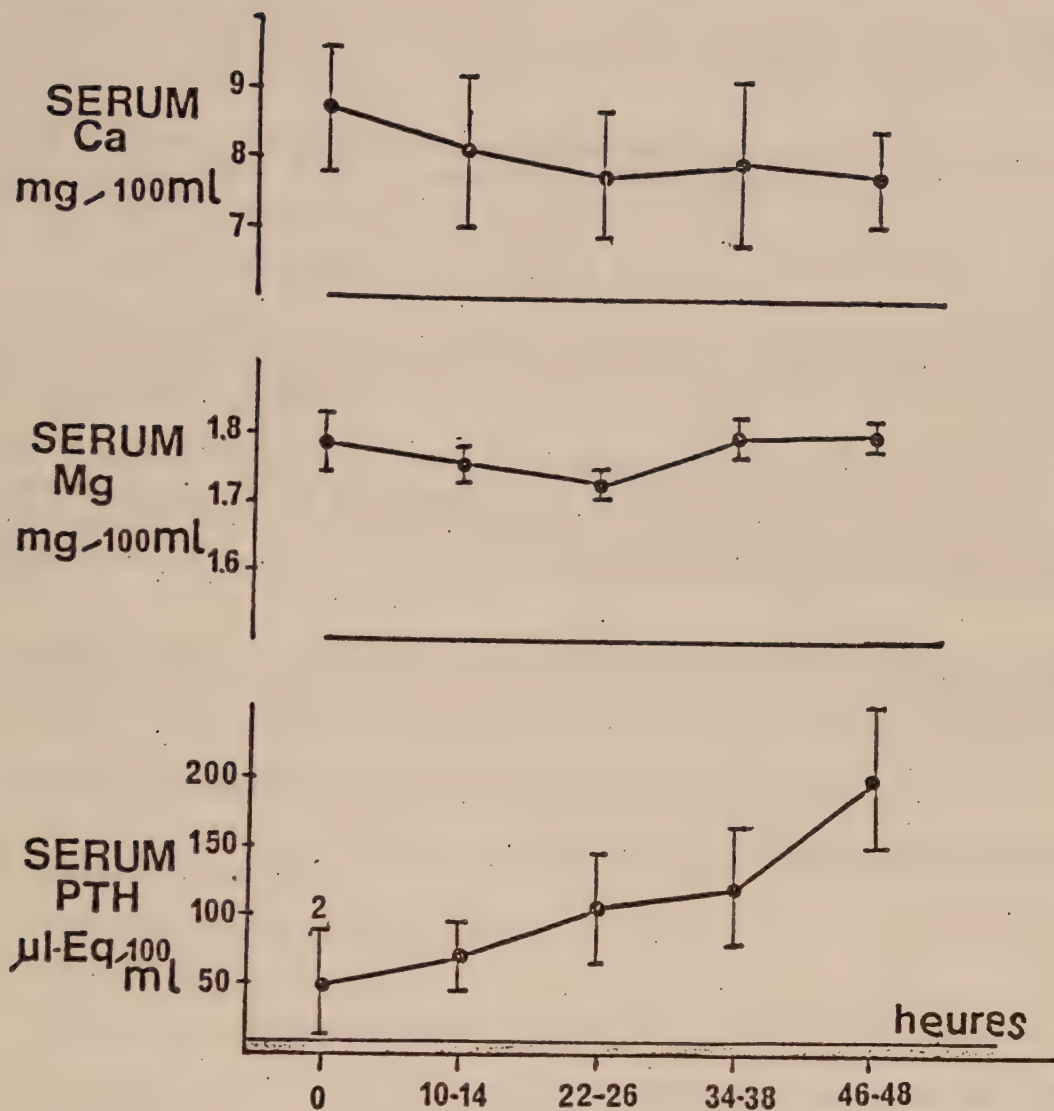


Figure 1

Evolution des taux sériques de calcium, de magnésium et de P.T.H. immunoréactive au cours des 48 premières heures de vie.

. Quant à l'iPTH circulante, elle est détectable chez tous les enfants sauf 2 au temps initial (1 - 3 h) :

$50 \pm 38 \mu\text{Eq/ml}$ (extrêmes 11,5 à 205 $\mu\text{Eq/ml}$)

Ces chiffres comparés à ceux retrouvés chez des témoins (adultes) ($= 33,4 \pm 12 \mu\text{Eq/ml}$) sont significativement supérieurs ($p < 0,05$).

(Nous avons également un groupe témoin de 6 enfants porteurs d'insuffisance rénale chronique avec des taux allant de 130 à 350 $\mu\text{Eq/ml}$ et une moyenne de $248 \pm 88 \mu\text{Eq/ml}$).

Par ailleurs, on assiste à une augmentation constante des taux d'iPTH du temps initial (1 - 3 h) au temps final (44 - 48 h) =

$71 \pm 52 \mu\text{Eq/ml}$ ($p < 0,005$) à 10 - 14 h

$202 \pm 105 \mu\text{Eq/ml}$ ($p < 0,001$) à 44 - 48 h

Sur les 49 enfants chez lesquels nous avons déterminé des taux séquentiels, 5 seulement ne montrent pas d'augmentation d'iPTH par rapport à la valeur initiale de référence (1 - 3 h ou 12 - 24 h).

Il n'a pu être mis en évidence de différence entre les nouveau-nés avec ou sans pathologie en ce qui concerne la calcémie, la magnésémie et le taux d'iPTH, quelque soit le temps du prélèvement. Par contre, les enfants présentant une pathologie respiratoire ont des phosphorémies significativement plus élevées :

au temps initial (1 - 3 heures) ; on trouve une phosphorémie moyenne de $5,36 \pm 0,67 \text{ mg/100 ml}$ ($n = 19$) chez les enfants atteints de détresse respiratoire, contre $4,61 \pm 0,98 \text{ mg/100 ml}$ ($n = 22$) pour les autres ($p \neq 0,02$).

L'étude des corrélations permet de préciser plusieurs faits :

+ il existe au temps initial (1-3 h) une corrélation négative entre l'iPTH sérique d'une part et

la calcémie ($p < 0,05$) (fig. 2)

la magnésémie ($p < 0,02$)

la phosphorémie ($p < 0,05$)

Par contre, ceci n'est plus vrai aux autres temps explorés. Par ailleurs, on ne trouve aucune corrélation entre l'iPTH sérique, le pH initial, l'âge gestationnel ou le poids de naissance tout au long de l'étude.

+ Une corrélation positive est retrouvée aux temps 1-3 h ($p < 0,01$) et 34-38 h ($p < 0,02$) entre la calcémie et la magnésémie. De même, entre calcémie et phosphorémie à 1-3 h (fig. 3) apparaît une corrélation positive ($p < 0,05$) qui s'inverse à 12-14 h ($p < 0,05$) et 22-26 h ($p < 0,02$).

Quant au calcium, il n'existe pas de corrélation entre son taux sérique et celui du pH initial ou du poids de naissance alors qu'il existe une corrélation entre calcémie et âge gestationnel à 12-14 h ($p < 0,005$) et 22-26 h ($p < 0,002$).

Enfin, on montre une corrélation négative entre le pH sanguin initial et la phosphorémie (à 1-3 h : $p < 0,002$).

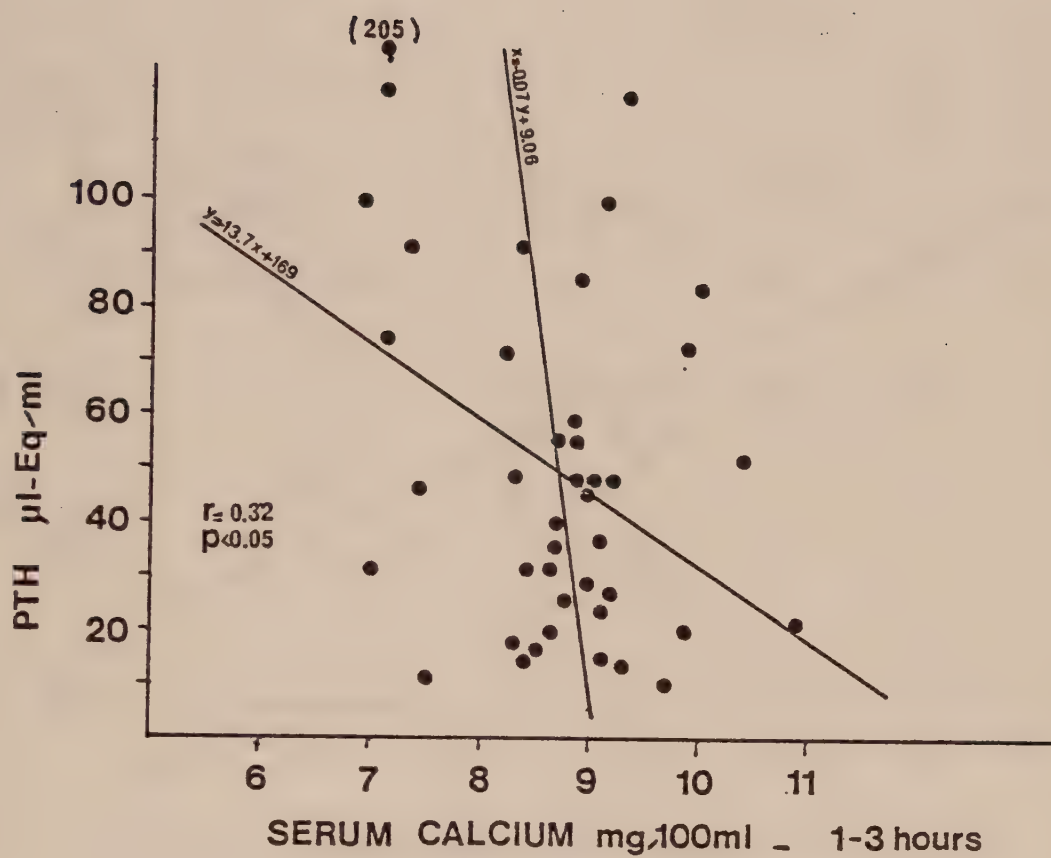


Figure 2

Corrélation : calcémie et taux sériques de P.T.H. immuno-réactive (temps 1-3 heures).

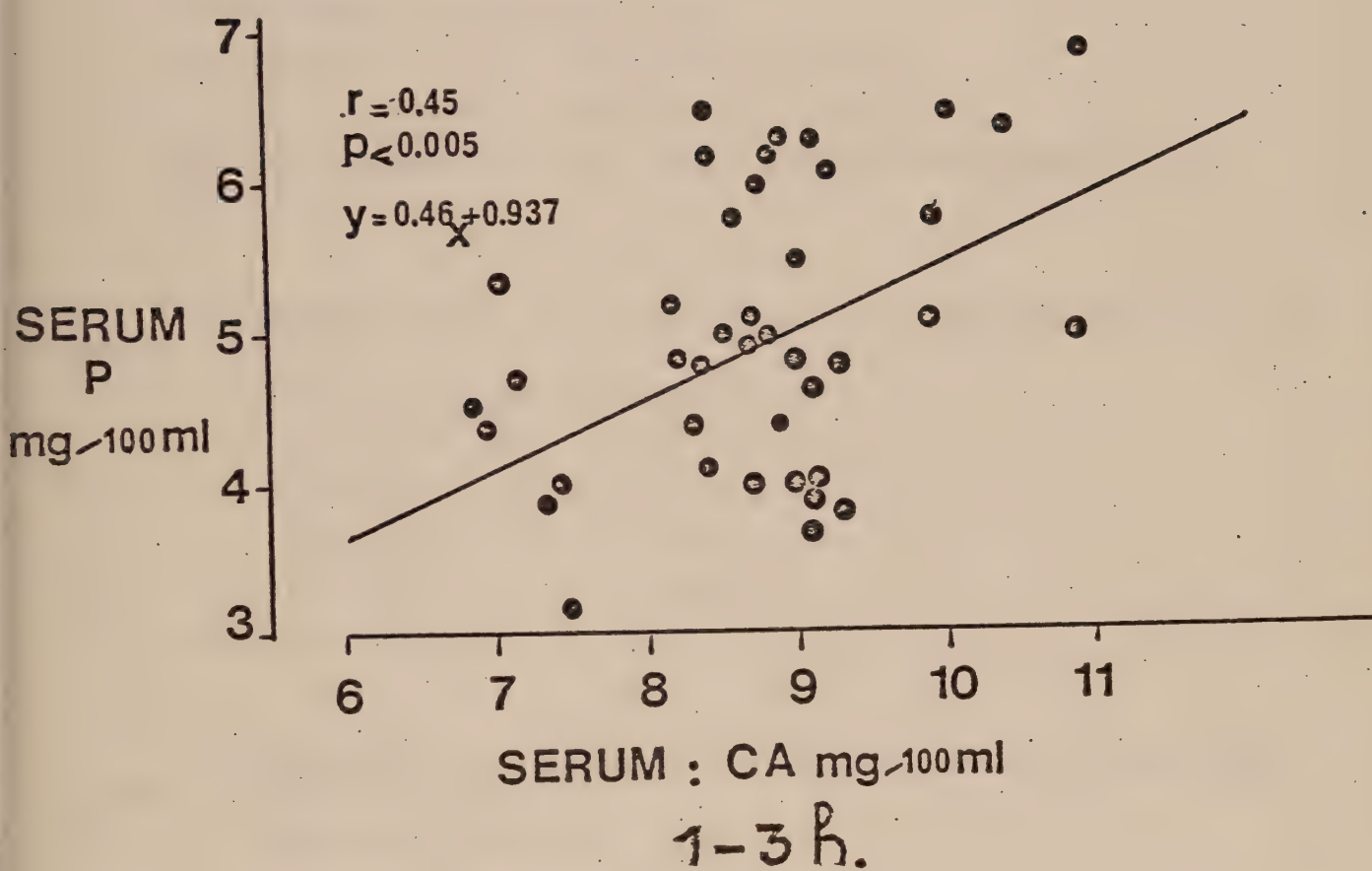


Figure 3

Corrélation : calcémie et phosphorémie à 1-3 h de vie

B - Etude longitudinale pendant les 48 premières heures de vie des variations sériques de l'i calcitonine circulante chez le nouveau-né de petit poids de naissance

. Les moyennes des taux de calcium sanguin montrent une chute significative jusqu'à 22-26 heures :

initialement $8,99 \pm 0,79$ mg/100 ml

puis $7,00 \pm 0,51$ mg/100 ml ($p < 0,001$) à 12-14 h

et $6,79 \pm 1,07$ mg/100 ml ($p < 0,01$) à 22-26 h

ultérieurement, la chute n'est plus

significative : $6,57 \pm 1,10$ mg/100 ml à 34-38 h

$7,42 \pm 1,03$ mg/100 ml à 44-48 h

mais ceci est peut être du au nombre limité de prélèvements à ces temps (table I).

. La magnésémie subit une discrète baisse (non significative) le 1er jour de vie

$1,66 \pm 0,12$ mg/100 ml à 1-2 h

$1,55 \pm 0,12$ " 12-14 h

$1,45 \pm 0,13$ " 22-26 h

$1,44 \pm 0,01$ " 34-38 h

$1,54 \pm 0,13$ " 44-48 h

(table I)

. La phosphorémie, peu modifiée le 1er jour est augmentée significativement à 44-48 h ($p < 0,001$)

$5,00 \pm 0,74$ mg/100 ml 1-2 h

$5,92 \pm 0,64$ " 44-48 h

(table I)

. La protéinémie ne varie pas au cours de l'étude

($4,8 \pm 0,76$ g/100 ml à 1-2 h)

(table I)

. L'iPTH au temps 1-2 h est détectable chez tous les enfants ; son taux s'élève très significativement ($p < 0,001$) à la fin du 1er jour de vie et cette augmentation se poursuit jusqu'à 48 heures ($p < 0,01$ entre 22-26 h

	1-2 h	12-14 h	22-26 h	34-38 h	44-48 h
Serum:Ca mg/100 ml	8.99 $\pm$ 0.79	7.00 $\pm$ 0.51 ^{xx}	6.79 $\pm$ 1.07 ^{xx}	6.57 $\pm$ 1.10 ^x	7.42 $\pm$ 1.03 ^{xx}
Serum:P mg/100 ml	5.00 $\pm$ 0.74	5.03 $\pm$ 1.37	5.05 $\pm$ 1.17	4.90 $\pm$ 2.39	5.92 $\pm$ 0.64 ^{xx}
Serum:Mg mg/100 ml	1.66 $\pm$ 0.12	1.55 $\pm$ 0.12	1.45 $\pm$ 0.13	1.44 $\pm$ 0.01	1.54 $\pm$ 0.13
Total protein g/100 ml	4.8 $\pm$ 0.76	4.2 $\pm$ 0.41	4.26 $\pm$ 0.79	4.22 $\pm$ 0.34	4.55 $\pm$ 0.75
Serum iPTH μ l Eq/ml	77 $\pm$ 58 (15)	129 $\pm$ 72 (6)	126 $\pm$ 61 ^{xx} (14)	138 $\pm$ 90 ^x (4)	144 $\pm$ 48 ^{xx} (9)

x : $p < 0,01$

xx : $p < 0,001$

TABLE I

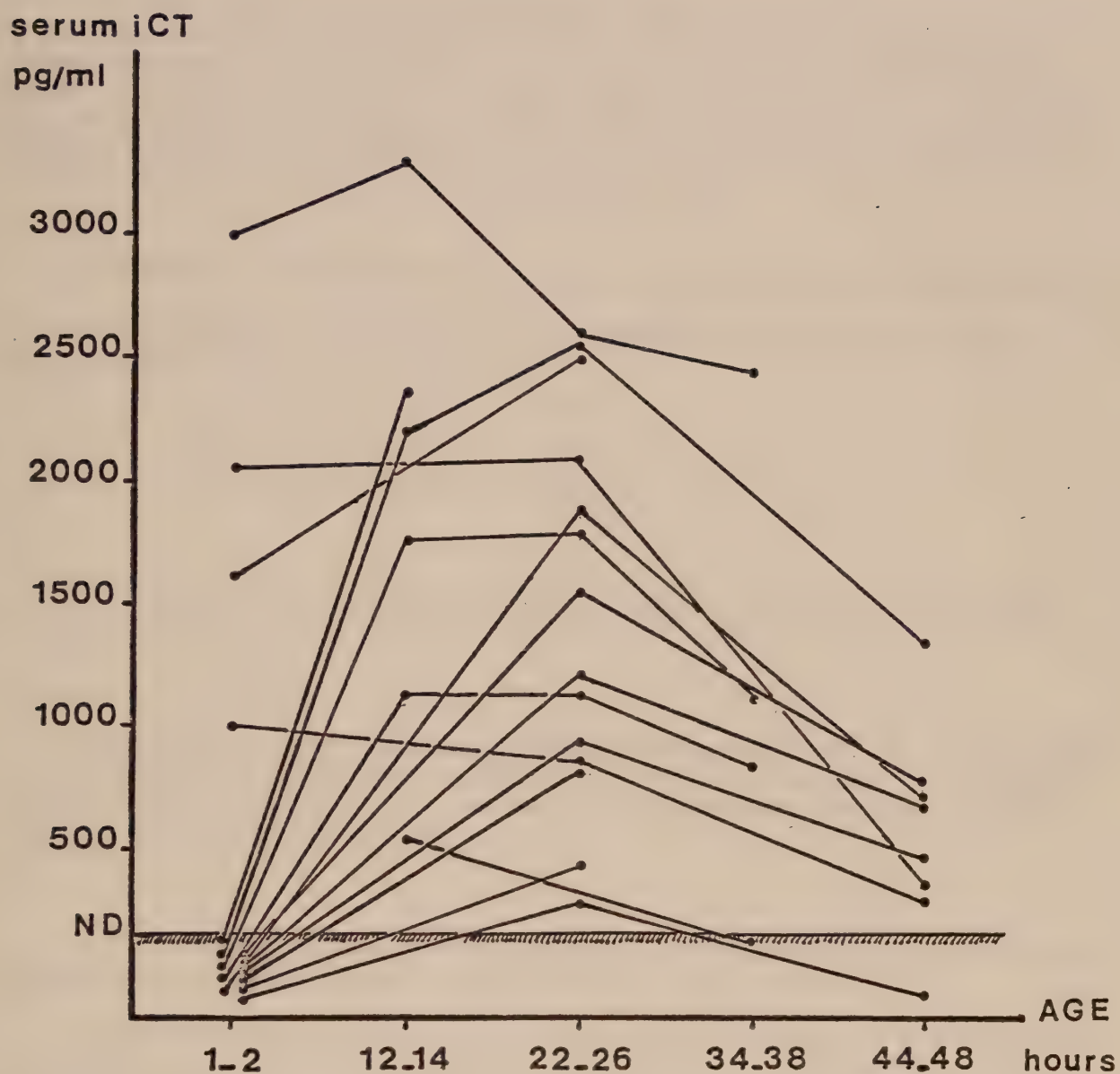


Figure 4

Evolution des taux sériques de C.T. immunoréactive
au cours des 48 premières heures de vie

et 44-48 h). Tous les enfants sauf 1 ont leur taux d'iPTH qui s'élève entre 1-2 h et 12-14 h. A la fin du 2ème jour, le taux est très supérieur ($p < 0,01$) à celui trouvé chez un groupe d'enfants normaux (table I).

. l'ICT, quant à elle, ne semble pas élevée au temps 1-2 h puisqu'elle n'est détectable que chez 4 des 15 enfants qui ont eu un prélèvement à ce temps. Mais on assiste à l'ascension de son taux chez tous les enfants (sauf 1 : celui qui n'a pas eu de prélèvement à 1-2 h) dès 12-14 h ($p < 0,01$) qui se poursuit à 22-26 h ($p < 0,05$). Au cours du 2ème jour de vie, tous les enfants qui ont eu des prélèvements séquentiels ($N = 13$) présentent une diminution de leur taux d'ICT ($p < 0,01$) (fig. 4).

L'étude des corrélations nous a montré plusieurs aspects intéressants :

+ Il existe une corrélation négative significative entre les taux d'ICT et la calcémie, aux temps :

- . 12-14 h ($r = -0,72$; $p < 0,05$)
- . 22-26 h ($r = -0,62$; $p < 0,01$ (figure 4 a))
- . 44-48 h ($r = -0,86$; $p < 0,01$)

+ On observe une corrélation positive entre l'ICT et la phosphorémie à 22-26 h ($r = 0,51$; $p < 0,02$).

+ Nous avons trouvé une corrélation positive entre ICT et iPTH seulement à 22-26 heures ($r = 0,49$; $p < 0,05$) (figure 4 b). Et les études de corrélation partielle précisent que cette corrélation positive entre ICT et iPTH existe à taux de calcémie fixe.

+ L'ICT sérique présente également une corrélation négative avec l'âge gestationnel (à 22-26 heures, $r = -0,83$ et $p < 0,01$) (figure 4 c).

Lorsqu'on analyse chaque sujet, il apparaît que chez les 5 nouveau-nés à terme de notre série, la moyenne d'ICT est de 657 ± 304 pg/ml (extrêmes = 290 et 900 pg/ml), la valeur la plus basse étant trouvée chez un nouveau-né de 41 semaines de gestation ; au contraire, chez les 11 prématurés de la série la moyenne d'ICT se situe à 2020 ± 662 pg/ml (avec des extrêmes à 1075 et 3300 pg/ml), la valeur la plus haute se retrouvant chez un enfant dont l'âge gestationnel est de 32 semaines.

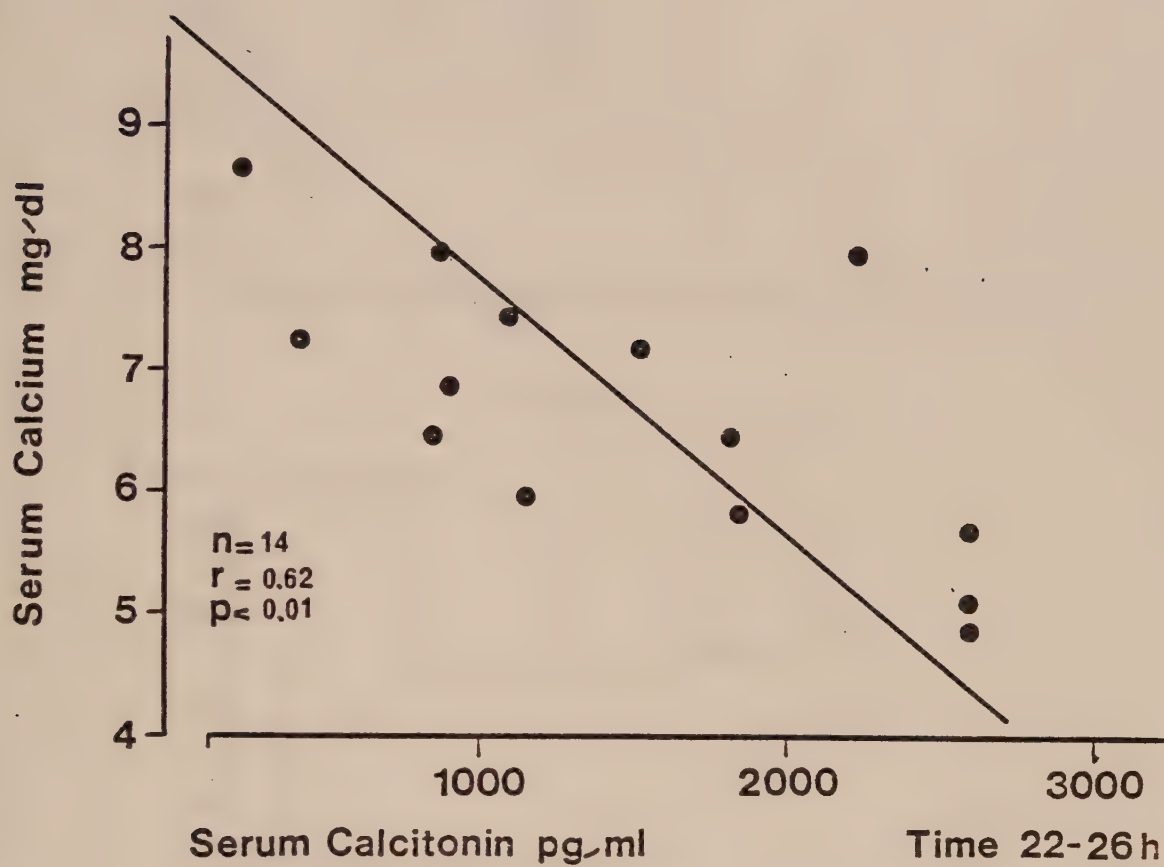


Figure 4 a

Corrélation : calcémie et taux sériques de CT immuno-réactive (temps 22-26 heures)

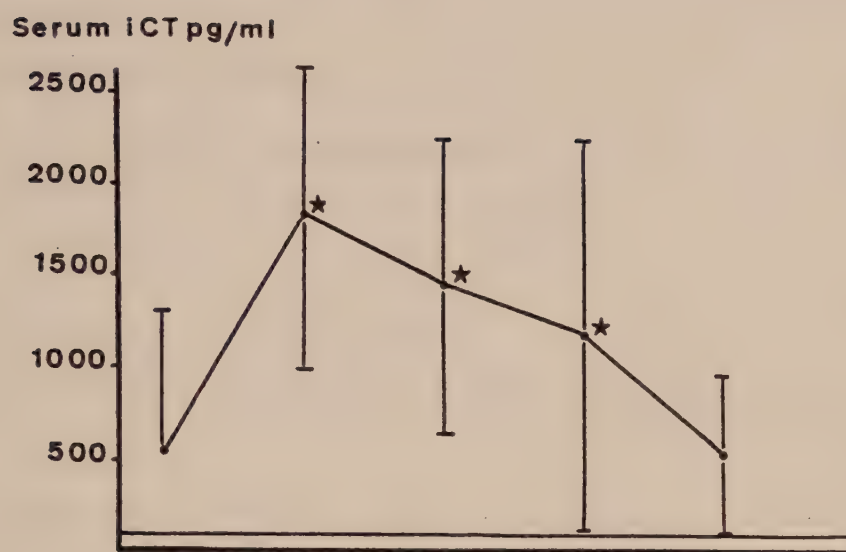


Figure 4 b

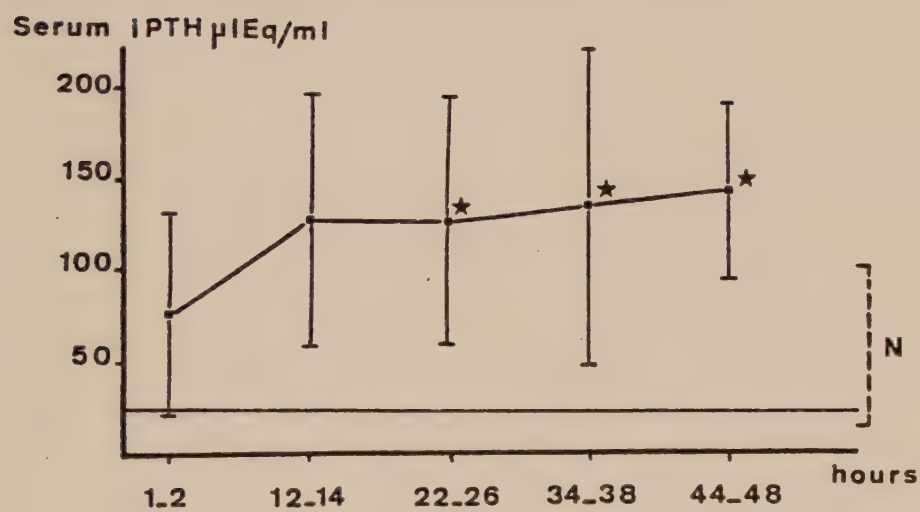


Figure 4 c

Evolution des taux sériques de P.T.H. et de C.T.
immunoréactives au cours des 48 premières
heures de vie.

+ Nous n'avons pas trouvé de corrélations entre l'ICT et la magnésiémie, le pH sanguin ou le poids de naissance quelque soit le temps.

+ Il existe une corrélation négative

. entre calcémie et phosphorémie :

à 22 - 26 h ($r = -0,51$; $p < 0,02$)

à 34 - 38 h ($r = -0,96$; $p < 0,01$)

. entre calcémie et iPTH sérique :

à 10 - 14 h ($r = -0,76$; $p < 0,05$), uniquement

+ On note une corrélation positive au temps 22 - 26 heures entre l'âge gestationnel et la calcémie ($r = 0,87$; $p < 0,01$).

Pas de corrélation entre âge gestationnel et iPTH.

C - Etude longitudinale pendant les douze premières heures de vie des variations sériques de l'iPTH et de l'ICT circulantes chez le nouveau-né de petit poids de naissance

Les résultats de cette étude portant sur les toutes premières heures de la vie montrent :

- 1°) Une baisse rapidement progressive de la calcémie avec des valeurs significatives dès la 5ème heure (fig. 5).
- 2°) Parallèlement, on assiste à une augmentation des taux d'iPTH circulante dont la concentration triple du sang du cordon au prélèvement de 11 heures. Cette élévation est également très significative (fig. 6).
- 3°) Les taux d'ICT circulante s'élèvent également rapidement et la différence est significative à 8 heures et 11 heures (fig. 6).
- 4°) Nous n'avons pas relevé de variations significatives de la phosphorémie (fig. 5).

	Cordon	02 h	05 h	08 h	11 h
Calcémie (mg/l)	85,7 ± 11,7	78,7 ± 11,3	72,7° ± 9,4	66,7°° ± 10,4	71,1°° ± 11,4
iPTH (μ lEq/ml)	51 ± 36	99 ± 63	116 ± 70	124 ± 83	156°° ± 86
ICT (pg/ml)	382 ± 158	308 ± 180	601 ± 422	910° ± 527	980°° ± 592

. p < 0,05

.. p < 0,005

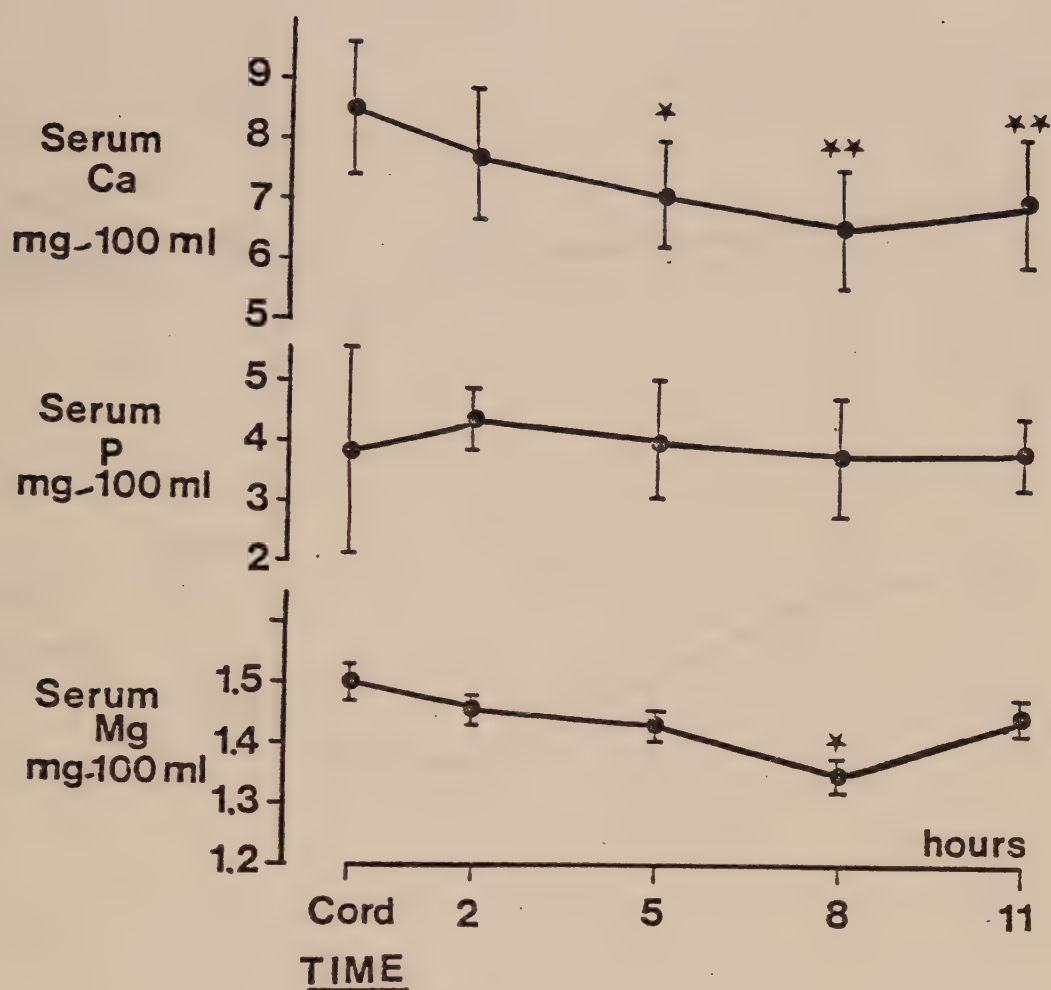


Figure 5

Evolution de la calcémie, de la phosphorémie et de la magnésémie au cours des 11 premières heures de vie.

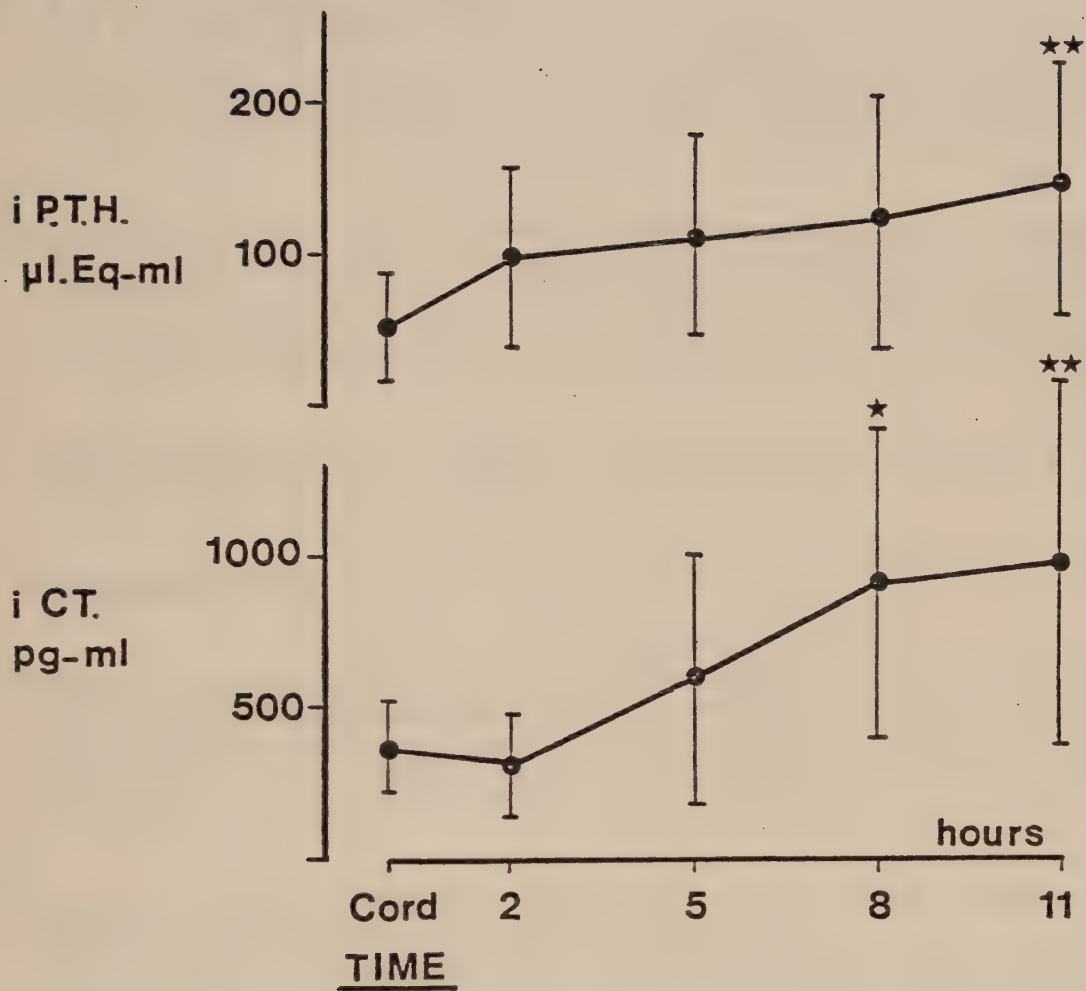


Figure 6

Evolution des taux sériques de P.T.H. et de C.T.
immunoréactives au cours des 11 premières heures
de vie.

D - Effet du glucagon sur le métabolisme phosphocalcique chez le nouveau-né de petit poids de naissance. Inter-relations avec la gastrine

Les résultats de cette épreuve au glucagon nous ont permis de constater :

- 1°) En ce qui concerne la glycémie : une élévation importante de son taux chez les 4 enfants, succédant à l'injection de glucagon avec un Δ glucose trouvé entre 0,28 et 1,8 g/l. Nous ne pouvons donner d'explication sur la glycémie trouvée très élevée (2,6 g/l) chez l'enfant n° 4 (on ne peut formellement éliminer une perfusion de glucose excessive). (Table II).
- 2°) La calcémie quant à elle baisse chez les 4 sujets avec un Δ (delta) calcium de 0,4 à 10 mg/l. Chez l'enfant n° 1 qui était initialement en hypocalcémie (69 mg/l), le taux minimum (62 mg/l) est retrouvé à 30 minutes alors que chez les 3 autres sujets, la calcémie baisse jusqu'à 60 minutes; chez le 1er enfant, à 60 minutes, la calcémie revient au taux initial (table II).
- 3°) La phosphorémie décroît chez les 4 sujets (2 à 7 mg/l) avec une baisse plus importante avant 15 minutes. (Table II).
- 4°) La magnésémie n'a jamais varié (Table II).
- 5°) Les taux de base d'ICT sont tous élevés bien que des variations individuelles apparaissent nettement (400 à 1550 pg/ml). 3 enfants ont des taux qui ne varient pas sensiblement tout au cours de l'épreuve, seul le n° 3 accuse une petite augmentation à 30 minutes passant de 1450 à 1950 pg/ml. (Figure 7).
- 6°) Les taux de base d'iPTH sont de l'ordre de ceux trouvés chez l'adulte normal, détectables mais bas (38 à 77 μ Eq/ml).
Après administration de glucagon, les réponses sont très variables selon les sujets. (Figure 7).
- 7°) La gastrinémie au temps initial a été trouvée entre 40 et 69 pg/ml ; elle décroît jusqu'à 30 minutes chez les 4 enfants (Δ : delta igastrine de 16 à 36 pg/ml). (Figure 7).

TIME (MIN)	BLOOD GLUCOSE MG/DL				SERUM CA MG/DL				SERUM P MG/DL				SERUM MG MG/DL			
	-5	15	30	60	-5	15	30	60	-5	15	30	60	-5	15	30	60
N° 1	40	64	68	50	6.9	6.6	6.2	7.0	5.4	5.1	5.1	5	1.6	1.7	1.6	
N° 2	26	117	142	206	8.2	7.8	7.7	7.2	4.7	4.3	4	4.2	2	2.1	2	2.1
N° 3	56	72	80	90	8.1	7.8	7.8	7.7	3.1	2.7	2.6	2.6	2	-	-	1.8
N° 4	260	323	364	378	7.6	7.2	7.3	7	3.5	3.3	3.4	3.4	1.6	1.5	1.5	1.6

TABLE II

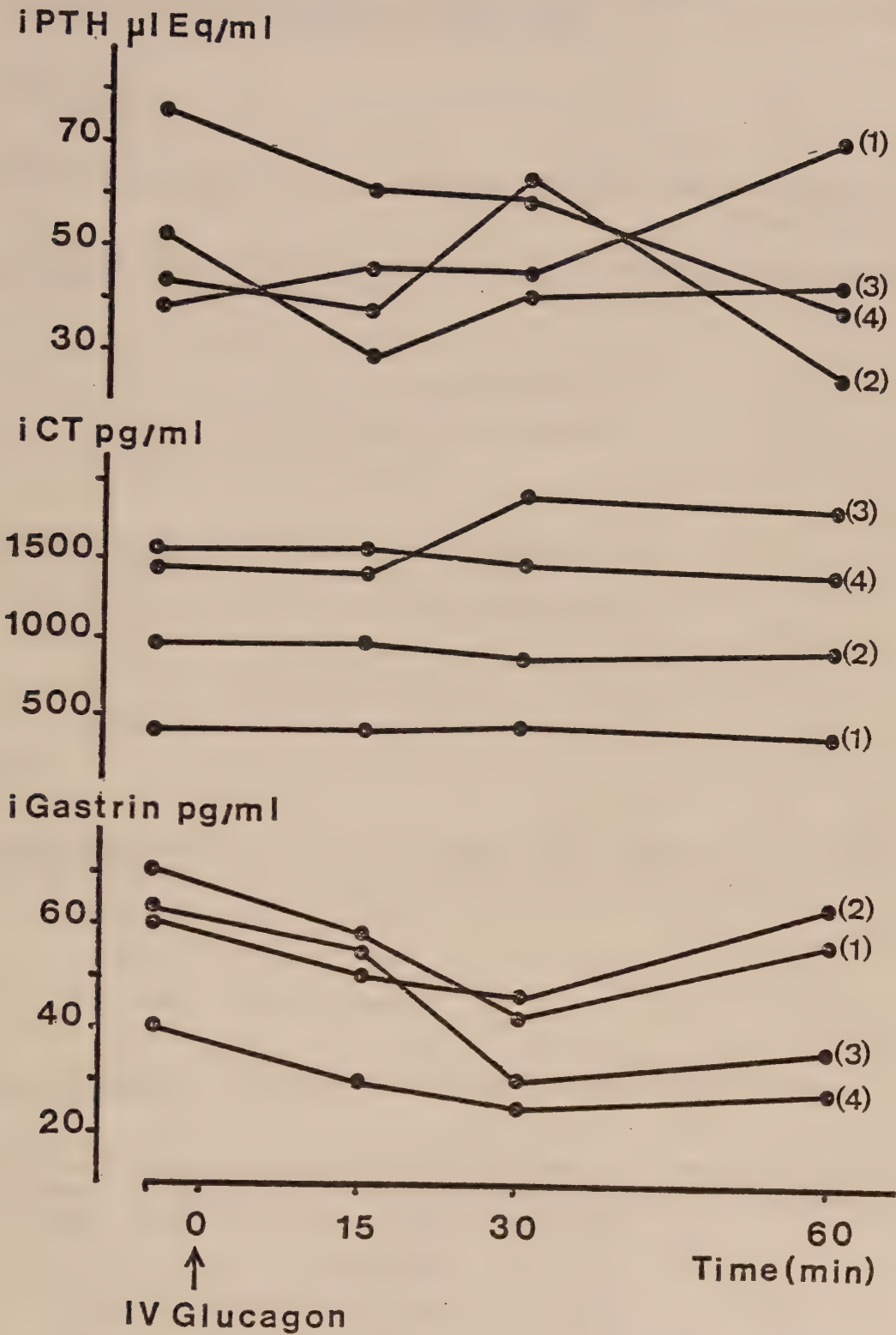


Figure 7

Effet de l'injection I.V. de glucagon sur les taux sériques de P.T.H., C.T., et gastrine immunoréactives.

E - Evaluation de l'iPTH et iCT chez le nouveau-né de petit poids de naissance perfusé ou non avec une solution de calcium

Résultats

A - Enfants ne recevant pas de calcium en perfusion (sur les figures ; traits discontinus)

1) La calcémie subit une baisse rapide au cours des 24 premières heures, puis semble se stabiliser (fig. 8).

- . 1-2 h = $89,9 \pm 7,9$ mg/l
- . 10-14 h = $70,7 \pm 5,1$ mg/l ($p < 0,001$)
- . 22-26 h = $67,9 \pm 10,7$ mg/l ($p < 0,001$)
- . 44-48 h = $74,2 \pm 10,3$ mg/l

2) La phosphorémie paraît stable jusqu'à 22-26 heures.

L'augmentation est significative à 44-48 heures :

- . 1-2 h = $50 \pm 7,4$ mg/l
- . 22-26 h = $50,5 \pm 11,7$ mg/l
- . 44-48 h = $59,2 \pm 6,4$ mg/l ($p < 0,001$)

(Fig. 8)

3) La magnésémie accuse une discrète baisse, non significative, jusqu'à 24 heures de vie. Puis amorce une remontée faible (fig. 8) :

- . 1-2 h = $16 \pm 1,2$ mg/l
- . 22-26 h = $14,5 \pm 1,3$ mg/l
- . 44-48 h = $15,4 \pm 1,3$ mg/l

4) La protéinémie n'a été affectée d'aucune variation significative.

5) L'iPTH subit un accroissement de son taux de façon constante jusqu'à 48 heures., la différence étant déjà significative à 22-26 heures. Tous les enfants (sauf 1) montrent la même évolution :

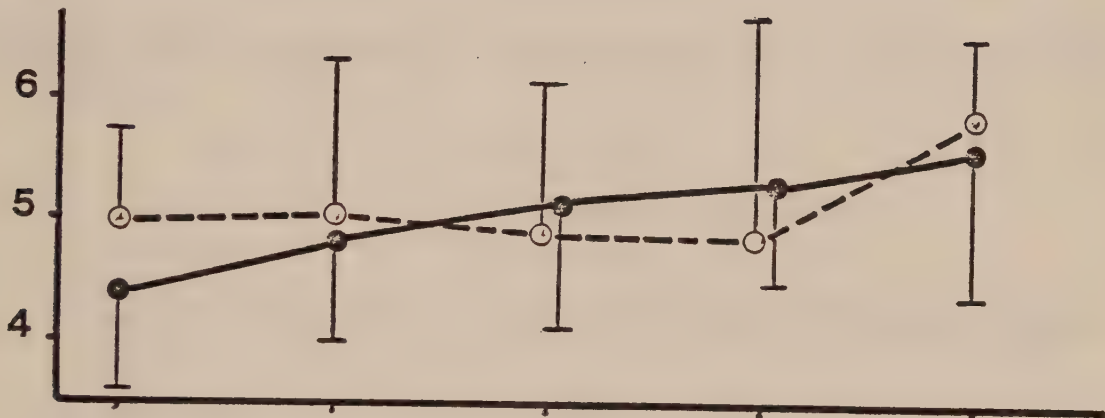
- . 1-2 h = $77,2 \pm 58,6$ μ lEq/ml
- . 22-26 h = $125,6 \pm 68$ μ lEq/ml ($p < 0,001$)
- . 44-48 h = $143,6 \pm 47$ μ lEq/ml ($p < 0,001$)

(Fig. 9)

Serum Ca mg/dl



Serum P mg/dl



Serum Mg mg/dl

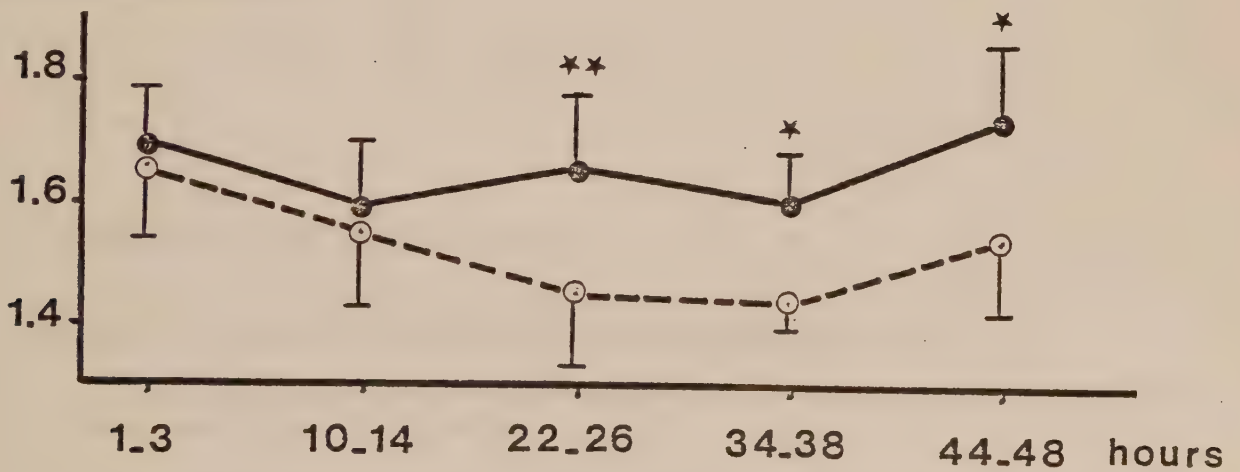


Figure 8

Evolution du calcium, du phosphore et du magnésium sériques chez les nouveau-nés recevant (trait plein) ou ne recevant pas (trait discontinu) de supplément calcique.

- 6) L'ICT ne montre des taux détectables dès le temps initial que chez 4 nouveau-nés. Les taux augmentent très rapidement, de façon significative à 10-14 h. Une décroissance est observée après 22-26 heures chez tous les enfants (ayant eu des dosages séquentiels à ces temps) : (Fig. 9)

- . 1-2 h = 567 $\pm$ 1005 pg/ml
- . 10-14 h = 1850 $\pm$ 872 pg/ml ($p < 0,001$)
- . 44-48 h = 535 $\pm$ 378 pg/ml.

Sur les figures, le groupe suivant est représenté en trait plein :

B - Enfants recevant un supplément calcique

- 1) Il n'a pas été trouvé de différence significative quelque soit le temps étudié dans l'évolution des taux de :

la calcémie, la phosphorémie, la magnésémie et la protéinémie (Fig. 8)

- 2) L'iPTH a subi une augmentation significative dès le temps 10-14 heures (Fig. 9) :

- . 1-2 h = 75,2 $\pm$ 45,9 μ lEq/ml
- . 10-14 h = 116,2 $\pm$ 56,3 μ lEq/ml ($p < 0,05$)
- . 44-48 h = 132 $\pm$ 56,2 μ lEq/ml ($p < 0,01$)

Six enfants sur 25 n'ont pas subi cette augmentation significative.

- 3) L'ICT, détectable à 1-2 h chez seulement 4 enfants a ensuite montré une ascension importante de ses taux jusqu'à 10-14 heures, puis est restée à peu près stable par la suite :

- . 1-2 h = 343 $\pm$ 708 pg/ml
- . 10-14 h = 1686 $\pm$ 1327 pg/ml ($p < 0,01$)

(Fig. 10)

C - L'étude des corrélations a montré :

- 1) Groupe I : enfant ne recevant pas de supplément calcique

. Il n'a été trouvé aucune corrélations entre la calcémie et la magnésémie, quelque soit le temps.

. Des corrélations négatives entre calcémie et phosphorémie existent à :

- . 22-26 heures ($r = -0,51$, $p < 0,02$)
- . 34-38 heures ($r = -0,96$, $p < 0,01$)

. Entre l'iPTH et l'ICT a été trouvée une corrélation positive à 22-26 heures ($r = 0,46$, $p \leq 0,05$).

erum i PTH

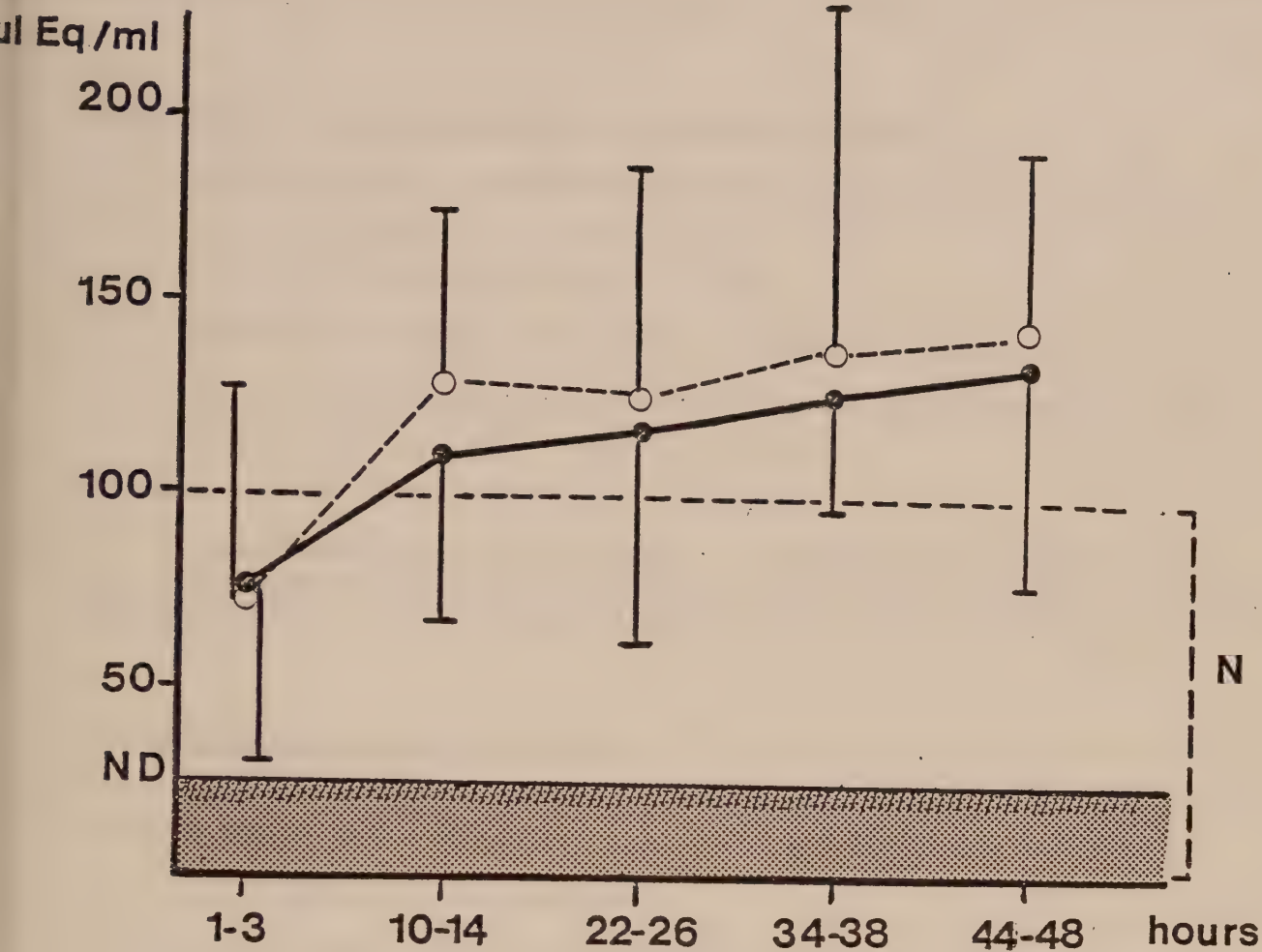


Figure 9

Evolution de la P.T.H. immunoréactive (de 1 h à 48 h) chez les nouveau-nés recevant (trait plein) ou ne recevant pas (trait discontinu) de supplément calcique.

. L'âge gestationnel et le taux d'iCT montrent une corrélation négative au temps = 22-26 heures ($r = -0,81$, $p < 0,01$).

. Enfin, une corrélation négative a été retrouvée entre calcémie et taux d'iPTH, mais ceci seulement à 10-14 heures ($r = -0,76$, $p < 0,05$).

2) Groupe II : enfants recevant un supplément calcique

. Entre calcémie et magnésémie existent des corrélations positives à :

. 10-14 heures ($r = 0,53$, $p < 0,05$)

. 22-26 heures ($r = 0,36$, $p < 0,05$)

. Aucune corrélation entre calcémie et iPTH

. On met en évidence une corrélation négative entre calcémie et iCT à :

. 1-2 heures ($r = -0,55$, $p < 0,02$)

et à . 22-26 heures ($r = -0,57$, $p < 0,02$)

. On retrouve comme dans le groupe I - une corrélation positive entre les taux sériques d'iCT et d'iPTH à 22-26 h ($r = 0,55$, $p < 0,01$) et une corrélation négative entre l'âge gestationnel et le taux d'iCT ($r = -0,71$, $p < 0,01$).

D - Comparaison entre les 2 groupes :

. la calcémie moyenne est plus élevée dans le groupe II à 10-14 heures et 22-26 heures ($p < 0,01$)

. la phosphorémie est identique

. la magnésémie a paru plus élevée dans le groupe II à

. 22-26 h ($p < 0,01$)

. 34-36 h ($p < 0,01$)

. 44-48 h ($p < 0,01$)

. Aucune différence significative n'est apparue en ce qui concerne les taux d'iCT et d'iPTH quelque soit le temps exploré.

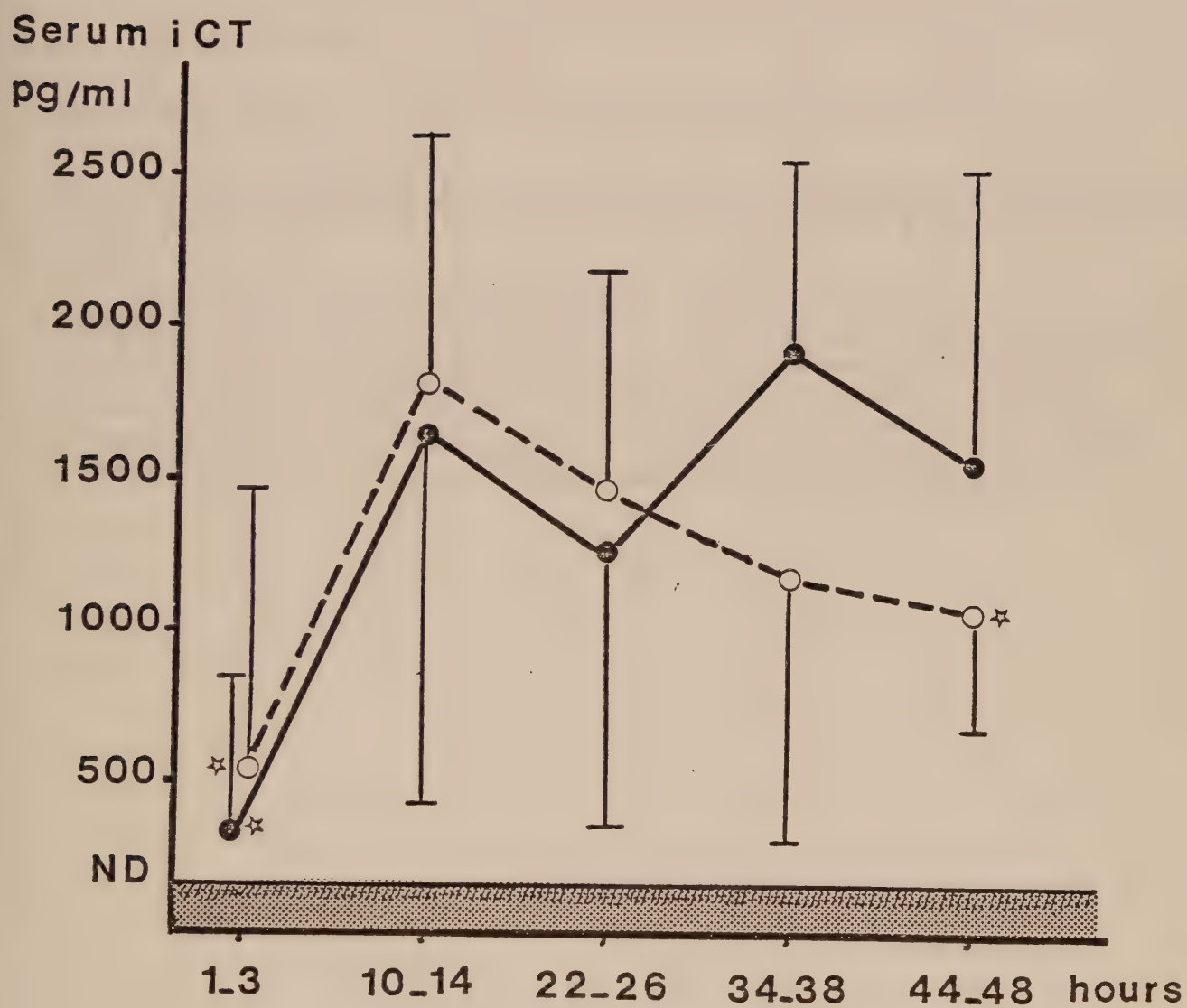


Figure 10

Evolution de la C.T. immunoréactive (de 1 h à 48 h) chez les nouveau-nés recevant (trait plein) ou ne recevant pas de supplément calcique (trait discontinu).

F - Etude du déterminisme de l'hypercalcitoninémie néonatale : effets d'une perfusion calcique précoce chez le nouveau-né de petit poids de naissance.

Résultats

La calcémie s'élève de 91 ± 6 à 113 ± 17 mg/l ($p < 0,01$) (Fig. 11)

La phosphorémie s'abaisse de 47 ± 8 à 35 ± 2 mg/l ($p < 0,01$).

Il n'y a pas de modification significative de la magnésémie et de la gastrinémie (Fig. 11).

Les taux d'iPTH s'abaissent chez 6 enfants et demeurent non détectables chez 2 alors qu'une élévation d'iPTH s'observe chez 7 des 8 enfants témoins. (Fig. 11).

Les taux de base d'iCT sont non détectables chez 5 enfants (< 150 pg/ml) et varient entre 150 et 190 pg/ml chez 3 ; une élévation d'iCT s'observe chez les 8 enfants en fin de perfusion avec un taux moyen de 665 ± 350 pg/ml ; il n'y a pas de différence significative avec le groupe témoin (840 ± 410 pg/ml). Alors que dans le groupe témoin une corrélation négative est retrouvée entre calcémie et iC.T. au temps 12 heures ($p < 0,05$), il n'y a pas de corrélation entre calcémie et iC.T. dans le groupe perfusé avec du calcium (Fig. 11).

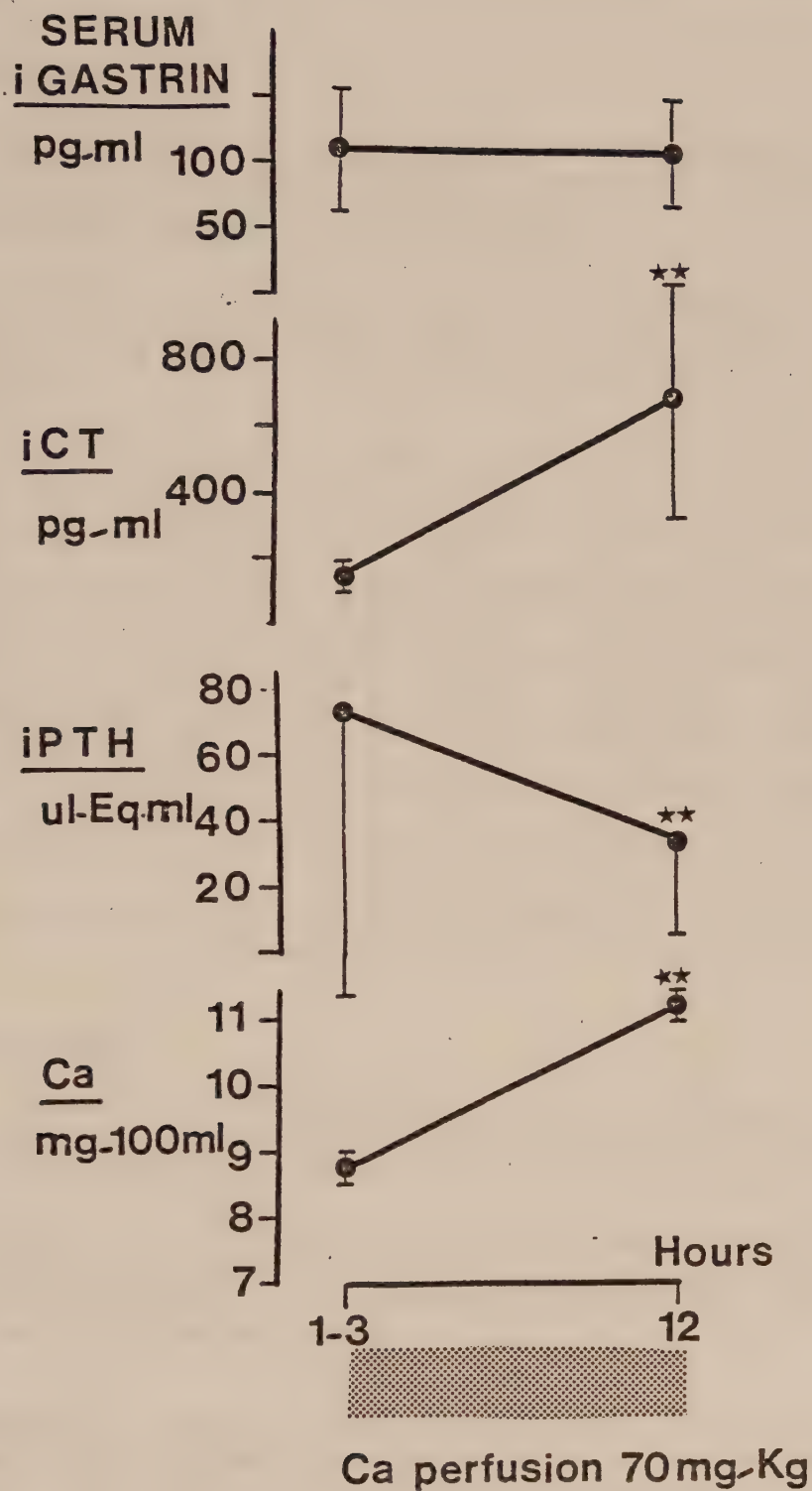


Figure 11

Evolution de la calcémie et des taux de P.T.H., C.T., et gastrine immunoréactives sous perfusion calcique, chez le nouveau-né de 1 h à 12 h de vie.

G - Effets du fragment 1-34 de la parathormone chez le nouveau-né de petit poids de naissance.

1°) La calcémie

. Chez 5 nouveau-nés sur 6, on observe une augmentation du calcium sanguin. Pour 4 d'entre eux, cette élévation a lieu à 1 h 30, pour un enfant (n° 2) : 4 heures après l'administration de P.T.H. . Pour un enfant (n° 5) la calcémie baisse, passant de 92 mg/l à 87 mg/l.

. Si l'on fait une moyenne des valeurs de la calcémie, on constate que cette élévation est faible, passe de 85,16 mg/l ($\pm 7,05$ mg/l) au temps zéro à 89,83 mg/l ($\pm 7,78$ mg/l) au temps 3-4 heures. Ensuite, la calcémie "redescend" progressivement

	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	
t = 0	80	78	88	94	92	79	P ₀
t = 1 h 30	82	78	92	95	87	84	P ₁
t = 3-4 h	86	80	102	95	88	86	P ₃
t = 6 h	89	82	102	94	93	83	P ₆
t = 12 h	/	80	92	92	93	79	P ₁₂
t = 24 h	82	80	95	/	/	/	P ₂₄

(Calcémies en mg/l)

2°) La phosphorémie

. Dès 1 heure 30 après l'injection de P.T.H., le phosphore sanguin baisse chez tous les sujets, et ceci de façon importante chez les 5 enfants chez lesquels la phosphorémie a été dosée de façon séquentielle.

. La moyenne est ici très parlante, passant de 44,32 mg/l ($\pm 9,46$ mg/l) au temps initial à 34,12 mg/l ($\pm 12,53$ mg/l) à 1 heure 30 après administration de P.T.H. . La phosphorémie remonte ensuite progressivement dès le temps 3-4 heures chez 5 nouveau-nés sur 6.

3°) La parathormone immunoréactive circulante montre chez 4 sujets sur 6 des taux de base élevés. Ces taux ne subissent pas de variations notoires en cours d'épreuve sauf chez 2 nouveau-nés (n° 1 et n° 5) dont les taux augmentent tout au long de l'épreuve, régulièrement. Ces taux de base sont 2 à 3 fois supérieur à ceux d'adultes normaux.

	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6
t = 0	33,4	44,5	36,4	54,7	/	52,6
t = 1 h 30	26,3	32,5	19,2	42,5	/	50,6
t = 3-4 h	/	26,3	26,3	44,5	/	51,7
t = 6 h	32,4	25,3	44,5	46,6	/	48,6
t = 12 h	/	28,3	41,5	52,6	20,2	46,6
t = 24 h	36,4	36,4	48,7	/	/	/

Phosphorémies en mg/l

	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6
t = 0	580	470	190	170	ND	540
t = 1 h 30	470	510	160	230	160	820
t = 3-4 h	430	560	ND	390	160	720
t = 6 h	580	600	ND	600	180	470
t = 12 h	/	520	ND	690	210	580
t = 24 h	340	400	ND	/	/	/

C.T. immunoréactive (pg/ml)

	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6
t = 0	210	105	66	125	210	28
t = 1 h 30	270	68	47	90	215	28
t = 3-4 h	310	86	62	110	220	52
t = 6 h	280	120	61	92	270	52
t = 12 h	/	115	70	120	300	48
t = 24 h	410	170	61	/	/	/

P.T.H. immunoréactive (μ IEq/ml)

4°) Les taux de calcitonine immunoréactive sérique sont dans l'ensemble élevés et varient peu en cours d'épreuve sauf 1 nouveau-né (n° 4) chez lequel on constate une augmentation régulière et importante d'un bout à l'autre de l'épreuve (temps 0 = 170 pg/ml et temps 12 heures = 690 pg/ml).

Dans les urines, les modifications observées sont d'une façon générale plus nettes et plus groupées encore.

5°) La calciurie subit peu de variations. Chez un nouveau-né, cependant (n° 3) la quantité éliminée à 1 heure 30 est multipliée par 2,5 (temps - 3 h - zéro : 1,30 mg par gramme de créatinine urinaire et par minute ; et temps 0 - 1 h 30 : 3,47 mg/g de créatinine urinaire/mn).

Chez notre témoin hypoparathyroïdien, la calciurie s'élève de façon importante (x 8 fois le taux de base) (temps - 3 h - zéro = 2,5 mg/g de créatinine urinaire/mn ; et temps 0 - 1h 30 = 20,4 mg/g de créatinine urinaire/mn).

6°) La phosphaturie est beaucoup plus affectée, accusant une augmentation très importante chez tous les enfants dès le temps 0 - 1 h 30.

Par la suite, les concentrations diminuent rapidement.

Chez notre témoin, la phosphaturie augmente considérablement (puisque'elle est multipliée par 30 environ).

7°) La même augmentation se retrouve en ce qui concerne l'hydroxyprolinurie dont l'élimination demeure cependant modérée. Chez le témoin, elle est multipliée par 5.

8°) Enfin, les taux d'AMP cyclique urinaire de base sont très faibles sauf dans un cas (n° 4), et ne s'élèvent, discrètement, que chez trois enfants (n° 3, 4 et 5) ; chez le témoin, son taux quadruple presque.

		n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	témoin
. - 3 heures → zéro	U ₀	10,12	0,69	1,53	0,051	0,065	0,048	5,27
. 0 → 1 h 30	U ₁	31,05	1,69	6,33	0,161	0,089	0,161	149,9
. 1h30 → 3-4 h	U ₃	15,12	3,07	1,46	0,181	0,031	0,409	40,1
. 3-4 h → 6 h	U ₆	38,5	5,53	1,75	/	} 0,075	/	29,8
. 6 h → 12 h	U ₁₂	13,3	1,24	/	0,011		/	44,4
. 12 h → 24 h	U ₂₄	4,51	/	0,15	/	/	/	/

Phosphaturie (mg/g de créatinine urinaire et par minute)

		n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	témoin
. - 3 heures → zéro	U ₀	3,93	/	3,19	0,68	0,37	0,52	2,87
. 0 → 1 h 30	U ₁	15,95	0,95	7,89	1,96	0,80	0,62	13,5
. 1 h 30 → 3-4 h	U ₃	5,41	1,81	2,80	2,72	0,29	} 0,91	7,60
. 3-4 h → 6 h	U ₆	11,92	0,95	3,48	/	} 0,62		5,3
. 6 h → 12 h	U ₁₂	4,00	0,28	/	0,188			/
. 12 h → 24 h	U ₂₄	1,28	/	0,37	/	/	/	/

Hydroxyprolinurie (mg/g de créatinine urinaire et par minute)

		n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	témoin
. - 3 heures → zéro	U ₀	0,15	0,06	0,04	12,0	0,60	9,3	98,3
. 0 → 1 h 30	U ₁	0,16	0,02	0,14	14,3	3,62	7,61	394,1
. 1 h 30 → 3-4 h	U ₃	0,08	0,05	0,03	23,2	} 1,62	} 7,88	218,5
. 3-4 h → 6 h	U ₆	/	0,02	0,03	/			211,4
. 6 h → 12 h	U ₁₂	0,06	0,01	/	1,32	4,06	/	182,8
. 12 h → 24 h	U ₂₄	0,03	/	0,004	/	/	/	

AMP cyclique urinaire (nanomoles/gramme de créatinine urinaire et par minute)

Nous constatons une grande dispersion des valeurs, rendant impossible le calcul de moyennes. Mais l'épreuve étant séquentielle les variations sont toujours intéressantes à suivre.

7.3 - DISCUSSION

Après un bref rappel des résultats colligés dans la littérature, nous commenterons rapidement les données de notre étude qui nous paraissent les plus caractéristiques.

7.3.1 - Etude longitudinale de la fonction parathyroïdienne du nouveau-né de petit poids de naissance pendant les 48 premières heures de vie.

Beaucoup d'études ont été menées jusqu'à ce jour concernant la fonction parathyroïdienne du nouveau-né à terme (DAVID 1973 -127-, 1974 -128-, FAIRNEY 1973 -164-, TSANG 1973 -459- etc...) et la plupart de ces travaux admettent des taux d'iP.T.H. circulante très bas pour la calcémie, les premiers jours de vie, puis peu à peu, on voit les chiffres d'iP.T.H. monter avec parallèlement augmentation de la calcémie qui devient normale.

Chez l'enfant de petit poids de naissance dont on sait que la calcémie chute plus vite et plus profondément au cours des premières heures de vie, la littérature est moins abondante (TSANG 1973 -459-). Face à ces données, la discussion est alors largement ouverte.

Nous avons vu que la calcémie du nouveau-né à terme à la naissance est élevée (10 à 11,5 mg/100 ml dans le sang du cordon), et que les taux d'iPTH chez l'enfant à terme comme chez le prématuré (DAVID 1974 -128-) (-164-) (-459-) dans le sang du cordon sont bas voire non détectables pouvant faire penser que la fonction parathyroïdienne foetale subit un contrôle négatif sous l'effet de ces taux relativement élevés de calcium sanguin. Chez l'enfant à terme, les parathyroïdes ne semblent pas entrer en jeu (comme en témoignent les dosages -128-) au cours des 48 premières heures de vie, la calcémie ne subissant qu'une faible décroissance (8,5 à 10 mg/100 ml). Notre travail montre une toute autre évolution chez l'enfant de petit poids de naissance puisque l'on assiste à une baisse rapide et importante de la calcémie le 1er jour de vie alors que le 2ème jour, la calcémie est en plateau (mais tous les enfants sauf 3 recevaient déjà du calcium en perfusion après le prélèvement de 22-26 heures).

Par ailleurs, la fonction parathyroïdienne semble déjà active au temps 1-3 heures (taux d'iP.T.H. supérieurs à ceux des adultes témoins), ce qui laisse à penser que le nouveau-né de petit poids de naissance a des glandes parathyroïdes capables de répondre immédiatement à l'hypocalcémie qui se manifeste rapidement. La corrélation négative retrouvée au temps 1-3 heures entre calcémie et iP.T.H. peut faire penser que cette réponse est adaptée initialement à l'importance de la chute calcique.

Cependant, il peut paraître difficile d'expliquer les taux toujours croissants d'iP.T.H. jusqu'à la 48ème heure alors que la calcémie est stabilisée dès le temps 22-26 heures. Cela correspond-il au temps nécessaire à la mise en fonction maximale des parathyroïdes face à une hypocalcémie ? Il est difficile de l'affirmer étant donné le manque de travaux de référence chez l'homme concernant la réponse parathyroïdienne face à une hypocalcémie chronique. Chez l'animal (: chez les bovins) (BLUM -67-68-) ce phénomène

a été également remarqué physiologiquement aussi bien que sous l'effet d'une perfusion d'E.D.T.A. prolongée (SHERWOOD -421-422-). Chez l'homme, PARFITT (-341-) n'a étudié qu'en "aigue" l'effet de la perfusion d'E.D.T.A.

Nos résultats sont à rapprocher des premières études de DAVID (-126-128-). Ils sont confirmés par une étude récente menée par DIRKSEN et ANAST (1977 -156-, abstract). Chez l'animal, ceci a également été décrit (FLEISCHMAN -172-) : chez le singe Rhésus né prématurément par césarienne, l'iP.T.H. non détectable dans le sang du cordon, voit son taux augmenté dès la 6ème heure.

Les travaux de TSANG (1973 -459-) iraient à l'encontre de ces résultats puisqu'il y est mis en évidence des taux décroissants d'iP.T.H. entre le sang du cordon et l'âge de 3 à 7 jours chez 15 prématurés (de 30 à 37 semaines de gestation). De même il n'est pas observé de modification du taux d'i.P.T.H. entre le sang du cordon et 24-28 heures alors que dans le même temps est signalée la chute de la calcémie de 11,02 à 7,20 mg/100 ml. Ces variations pourraient trouver une explication dans plusieurs directions : les prématurés de la série étudiée présentent des hypocalcémies plus sévères ; d'autre part l'anticorps utilisé pour le dosage de l'iP.T.H a une spécificité aminoterminal.

Notre dosage fait appel à un anticorps à spécificité carboxy-terminale qui détecte donc l'hormone native circulante mais aussi son fragment C - terminal inactif. Notre étude étant longitudinale, il faudrait admettre que la dégradation périphérique de la P.T.H. est très importante. Une analyse en gel filtration, sur colonne permettra de lever cette ambiguïté (: étude en cours).

D'autre part, nous avons vu que l'hypocalcémie persistait malgré la sécrétion parathyroïdienne, ce qui peut faire suspecter une insensibilité périphérique ou l'intervention d'un autre facteur hypocalcémiant. On est en droit de penser alors à la mise en jeu de la calcitonine ; en effet l'iCT a été retrouvée à des concentrations élevées à plusieurs reprises chez le nouveau-né. (DAVID 1973 -126-) (HESCH 1973 -246-) (SAMAAN 1975 -407-).

7.3.2 - Etude longitudinale des variations sériques de la calcitonine immuno-réactive circulante chez le nouveau-né de petit poids de naissance au cours des 48 premières heures de vie.

L'étude de l'iCT en période néonatale a jusqu'à ce jour soulevé quelques discussions :

Des taux circulants importants ont été retrouvés élevés en période néonatale (DAVID 1973 -126-, HESCH 1973 -246-, SAMAAAN 1975 -407-) chez l'enfant à terme ; BERGMAN (1974 -57-) met l'accent sur l'augmentation de cette hormone au cours des 24 premières heures dans le sang de 9 nouveau-nés de mères diabétiques et de 5 enfants à terme qui servaient de témoin. Ces faits sont retrouvés aussi par GAREL (1975 -197-) chez l'agneau et dans d'autres espèces (1976 -199-).

- Ces résultats ne manquent pas de faire discuter plusieurs points.

En premier lieu, notre étude montre bien chez le nouveau-né (qu'il soit prématuré ou dysmature) l'existence d'une sécrétion de C.T. . Or le rôle exact de la C.T. a été jusqu'à ce jour extrêmement débattu. D'abord parce que les dosages radio-immunologiques n'apparaissaient pas toujours très spécifiques (DEFTOS 1971 -142-) ensuite, le manque de corrélation rigoureuse entre calcémie et iC.T. circulante ne facilite pas la compréhension de la fonction de cette hormone (GRAY 1972 -210-). Notre dosage, on l'a vu plus haut semble bien détecter l'iC.T., et surtout la pratique de prélèvements séquentiels montre bien l'apparition, dans le sang, de cette hormone d'autant qu'il est retrouvé des corrélations avec la calcémie.

La montée du taux d'iC.T. sérique se fait rapidement chez presque tous les enfants explorés avec un pic à 12-14 h ou 22-26 h, suivi d'une baisse secondaire entre 26 et 48 heures. Ceci a été déjà signalé chez les nouveau-nés de mères diabétiques (BERGMAN -57-). Nous n'expliquons pas les taux élevés d'iCT (chez 4 sur 15 enfants) au prélèvement initial (1-2 h) sans ascension ultérieure : on peut penser que la sécrétion de CT chez ces enfants a été plus précoce que chez les autres. Enfin, chez certains enfants, on constate un taux élevé persistant d'iC.T. après 48 heures.

Le problème le plus délicat à résoudre est celui du déterminisme de la sécrétion postnatale de iC.T. . En effet ; il apparaît dans notre étude que le taux sérique d'iC.T. augmente au cours des premières heures de vie chez le nouveau-né de petit poids de naissance, et se maintient à un niveau élevé alors que la calcémie diminue de façon considérable comme si le classique "feed back" négatif de la baisse de calcium sérique sur la sécrétion de CT était inefficace. Dès lors, comment expliquer la sécrétion accrue puis stable, en plateau élevé, de l'iC.T. ? Ce facteur déterminant, s'il existe serait alors peut-être en rapport avec l'âge gestationnel puisque nous avons vu la corrélation négative existante entre âge gestationnel et taux sérique d'iC.T. Bien entendu, le premier facteur auquel on pense pourrait être le "stress" de la naissance (cf l'élévation contemporaine de nombreuses hormones polypeptidiques) mais dans ce cas, on ne peut expliquer ni le délai de sécrétion (entre la naissance et le pic d'iC.T. sérique) ni le plateau ultérieur élevé d'iC.T. sur 24 heures.

La sécrétion d'iC.T. est-elle liée à d'autres protéines dont le taux sérique augmente au cours des premières heures de vie (hormones gastro-intestinales, essentiellement : GRAY et ONTJES 1972 -210-) : mais ces relations, si elles ont été observées à doses pharmacologiques n'ont pas pu être clairement démontrées en physiologie.

Chez le prématuré au 2ème jour de vie l'étude de l'injection de glucagon I.V. ne permet pas de confirmer d'éventuelles actions de la gastrine ou du glucagon sur la sécrétion postnatale d'iC.T. (à la réserve près qu'on pourrait se trouver à cette période, en phase de sécrétion maximale, et non stimulable de l'iC.T. mais dans ce cas encore, on en n'explique pas la raison).

L'alimentation (GAREL 1975 -197-) ne peut raisonnablement être retenue encore comme stimulus de la sécrétion d'iC.T. (par l'intermédiaire, ou non des hormones gastrointestinales) puisque chez les nouveau-nés étudiés l'augmentation sérique d'iCT se produit avant l'alimentation.

Si l'on veut être un peu finaliste il faut chercher une relation entre sécrétion d'iCT et métabolisme phosphocalcique au cours des premières heures de vie. Nous savons que le nouveau-né de petit poids de naissance augmente rapidement sa sécrétion d'iP.T.H. au cours des premières heures de vie, peut-être secondairement à une calcémie qui chute. L'existence d'une corrélation positive entre iCT et iP.T.H. (22-26 h) pourrait être interprétée comme une action directe de la P.T.H. sur la C.T. Il faudrait alors penser que c'est l'augmentation rapide de la P.T.H. qui serait le stimulus sécrétoire car il n'existe pas à notre connaissance d'hypercalcitoninémie au cours des hyperparathyroïdies (primitives ou même secondaires) chroniques.

Dans ce cas, cependant, on voit mal pourquoi la P.T.H. limiterait ainsi ses propres effets périphériques. Il faudrait alors admettre l'intervention d'un autre facteur pour limiter la résorption osseuse induite par la P.T.H., protection particulièrement efficace chez les nouveau-nés de petit P.N. comme en témoigne la corrélation positive observée entre l'âge gestationnel et le taux d'iC.T. ; protection également très utile en raison du caractère immature de l'os de ces nouveau-nés : tout se passe comme si cette immaturité osseuse du grand prématuré avait besoin d'être davantage protégée.

Cependant notre étude sur les relations directes iP.T.H. - iC.T. au cours de l'injection de P.T.H. exogène ne va pas dans ce sens : pas d'augmentation d'iC.T. après administration du fragment actif de la P.T.H., et ceci malgré un taux de calcémie plus élevé.

Soulignons, pour terminer que cette hypercalcitoninémie chez le prématuré hypocalcémique a été retrouvée par DIRKSEN et ANAST (1977 -155-) (Abstract).

7.3.3 - Etude des variations sériques de la parathormone et de la calcitonine immunoréactives chez le nouveau-né de petit poids de naissance au cours des 12 premières heures de vie

Cette étude vient compléter les deux précédentes dans la mesure où elle essaie de préciser le déterminisme de la sécrétion néonatale de P.T.H. et de C.T. et leurs rapports avec le calcium, le phosphore et le magnésium.

Cette 3ème étude concernant le métabolisme phosphocalcique du nouveau-né vient confirmer les deux derniers travaux : il apparait de façon indiscutable une augmentation des taux circulants d'iP.T.H. et d'iC.T. avant la 12ème heure de vie, et cet accroissement paraît se situer entre 5 et 8 heures avec plus d'intensité en ce qui concerne la calcitonine alors que la calcémie a déjà chuté de façon considérable.

L'augmentation d'iP.T.H., par contre est bien parallèle à la baisse de la calcémie. Les 2 courbes démarrent simultanément et en sens inverse. L'étude des corrélations (actuellement en cours) devrait permettre de trouver une relation inverse significative.

Le stress de la naissance n'est à priori pas responsable de la sécrétion de C.T. (dont les taux évoluent en plateau à un niveau élevé dès la 24ème heure) et la calcémie ne paraît pas liée à cette augmentation hormonale puisque la baisse est constatée avant même l'élévation de la C.T.

L'étude des corrélations C.T. - P.T.H. nous renseignera peut-être sur une éventuelle action de l'une sur l'autre en ce qui concerne leur sécrétion.

7.3.4 - Etude du déterminisme de l'hypercalcitoninémie néonatale : effets du glucagon sur les taux sériques de calcium, phosphore, magnésium, calcitonine, gastrine et parathormone chez le nouveau-né de petit poids de naissance.

Nous avons étudié des enfants âgés d'au moins 24 heures et de moins de 48 heures. En effet, nous voulions nous trouver au moment où la calcitonine ne subit pas de variations significatives, afin de pouvoir essayer d'éclaircir le déterminisme de sa sécrétion. Nous avons vu qu'elle ne paraissait pas être freinée par la baisse de la calcémie qui survient, dans la plupart des cas, avant même qu'elle n'augmente. La littérature insiste sur les effets stimulants du glucagon et de la gastrine, et on pouvait penser que, chez le nouveau-né, l'hypercalcitoninémie était peut être en relation avec un de ces facteurs. Connaissant par ailleurs l'effet inhibiteur sur la gastrine du glucagon, chez l'adulte, nous avons voulu le vérifier chez le nouveau-né de petit P.N.

Il apparaît très vite au cours de l'épreuve au glucagon, plusieurs faits importants : d'une part l'insensibilité de la sécrétion de C.T., d'autre part des variations concordantes chez les sujets explorés en ce qui concerne la calcémie, la phosphorémie et la gastrinémie (immunoréactive).

- 1°) A plusieurs reprises, dans la littérature, il est fait mention du pouvoir de stimulation sur la C.T. du glucagon, BELL (1970 -50-) montre cet effet in vitro. Ceci est essentiellement discuté au cours de l'exploration des carcinomes médullaires de la thyroïde qui sont sensibles au glucagon, avec augmentation du taux sérique d'iC.T. (CARE 1969 -91-) (TASHJIAN 1970 -446-) (MELVIN 1972 -309-) (DEFTOS 1974 -144-) (RAISZ 1972 -369-) (CARE 1970 -92-).

Bien entendu, de là à penser que le glucagon pouvait intervenir dans la régulation de la sécrétion de C.T., le pas a été vite franchi. Cependant, cet effet ne s'observe pas chez le sujet adulte sain (HESCH 1973 -246-) et notre travail irait également bien dans ce sens. Le taux élevé de iC.T. trouvé chez le nouveau-né de petit poids de naissance pourrait évidemment être en relation avec une sécrétion importante de glucagon endogène. Dans ce cas, il faudrait admettre que des doses infimes de glucagon puissent faire monter l'iC.T. avant même d'entraîner d'autres modifications humorales, et que les taux d'iC.T. de base observés dans cette étude sont des taux de sécrétion maximale ; ceci paraît peu vraisemblable.

Par ailleurs, on retrouve bien ici les résultats que BECKER a obtenu en physiologie (-47-) et en pathologie (-48-) concernant l'effet inhibiteur de doses pharmacologiques de glucagon sur la sécrétion et l'excrétion de gastrine.

- 2°) Inversement, si l'on s'inspire des travaux de SIZEMORE (-427-) concernant le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON au cours duquel on a retrouvé des taux élevés d'iC.T., et si on les compare à ceux de CARE (-113-114-115-), de HENNESSY (-242-243-), on peut admettre qu'en pathologie, les hormones gastro-intestinales ont une certaine action stimulante de la sécrétion de C.T. et que ceci pourrait se retrouver également en physiologie.

En 1972 (95), CARE avait émis l'hypothèse d'un rôle protecteur de la C.T. sur l'hypercalcémie post-prandiale ; et GAREL a voulu vérifier le rôle de la têtée et de l'alimentation sur la sécrétion de C.T. (-197-). Notre travail montre l'absence de corrélations entre gastrine et calcitonine immunoréactives, niant par là une éventuelle responsabilité de la gastrine sur le taux élevé d'iC.T. chez le nouveau-né de petit poids de naissance.

3°) Nous avons vu également qu'après glucagon, la calcémie accusait une baisse franche dans le quart d'heure ou la demi-heure qui suivait l'injection, ceci même lorsque le taux de calcium initial était peu élevé. Ceci vient donc confirmer, chez le nouveau-né de petit poids de naissance, ce qui avait déjà été décrit chez l'animal ou l'adulte (PALOYAN 1967 -340-) (BIRGE 1969 -65-). L'explication de ce phénomène n'est pas encore éclaircie. Certains auteurs ont pensé à l'intervention de la C.T. (AVIOLI 1969 -30-), d'autres estiment que le glucagon agit directement sur l'os par une action inhibitrice de la résorption (STERN 1970 -432-). Notre étude permet de penser que la première explication n'est pas valable : nous n'avons pas observé d'augmentation d'iC.T. Par ailleurs on voit mal comment le glucagon pourrait agir sur l'os du nouveau-né de petit P.N. déjà soumis à un taux élevé de C.T., lui dont l'action inhibitrice paraît moins efficace que celle de la C.T. (STERN 1970 -432-).

4°) En ce qui concerne la phosphorémie, il nous est apparu, comme cela se voit chez l'animal ou le sujet adulte (PALOYAN 1967 -340-) (DE VENANZI F. 1955), une baisse discrète sous l'effet du glucagon. On ne sait pas si cette action passe par l'augmentation d'excrétion phosphorée urinaire, mais il est peu vraisemblable qu'une telle hypothèse puisse expliquer l'hypophosphorémie, qui survient trop rapidement (15 minutes).

Au total, l'hypercalcitoninémie néonatale de survenue précoce ne paraît trouver son origine :

- ni dans les variations de calcémie (ou de phosphorémie ou magnésémie) ;
- ni d'une éventuelle action stimulante de la P.T.H. ;
- ni dans l'intervention du glucagon ou de la gastrine, ni dans le stress néonatal.

Peut-on la freiner ?, peut-on la stimuler davantage, quel est son déterminisme, son rôle ... ?

7.3.5 - Evaluation des taux sériques circulants de parathormone et de calcitonine immunoréactives chez le nouveau-né de petit poids de naissance perfusé ou non avec une solution de calcium

On sait que la survenue d'une hypocalcémie chez le petit prématuré ou dysmature est un incident fréquent qu'il faut guetter et corriger rapidement, sous peine de complications (SWYER 1975 -438-). Beaucoup d'auteurs préconisent un apport calcique systématique supplémentaire prophylactique, (par voie veineuse périphérique), pendant quelques jours (TOOLEY 1973 -451-, NERVEZ 1975 -325-, SALLE 1975 -401-, ABITBOL 1975 -1-).

Nous avons vu qu'à la naissance existe une relative hypercalcémie avec des taux de calcémie cordonale de 10 à 11,5 mg/100 ml (DAVID 1974 -128-). Le taux d'iP.T.H. n'est pas détectable pouvant faire imaginer que les parathyroïdes fœtales sont au repos, inhibées par la concentration assez élevée de calcium (FAIRNEY 1973 -164-, TSANG 1972 -456-). Au contraire, il semble que les taux d'iC.T. soient détectables à la naissance. Comme par ailleurs les concentrations sont plus élevées dans le sang artériel ombilical que dans le sang de la veine ombilicale il faut penser que la calcitonine est produite par le fœtus et n'est pas d'origine placentaire (SAMAAN 1975 -407-). Le stimulus de la sécrétion de C.T. pourrait être ce taux relativement élevé de calcium sérique.

La survenue d'une faible décroissance de la calcémie chez le nouveau-né à terme va bien avec des taux d'iP.T.H. circulante qui restent modérés voire non détectables au cours des quarante-huit premières heures de vie (la calcémie descend de 85 à 95 mg/l (DAVID 1974 -128-). Au contraire, chez l'enfant de petit poids de naissance, la baisse rapide et importante de la calcémie est de règle et l'on peut administrer du calcium pour la corriger. Notre étude montre que les enfants chez lesquels il n'est pas perfusé de calcium, présentent rapidement après la naissance des hypocalcémies franches : de 89 ± 79 mg/l (à 1-2 heures), à $67,9 \pm 10,7$ mg/l (à 22-26 heures). Chez ceux à qui il est administré du calcium, (35 mg/kg/j), la calcémie demeure stable et à des taux sensiblement normaux. Aucune modification n'est observée en ce qui concerne les variations de phosphorémie et de magnésémie. On peut donc affirmer que la perfusion d'une solution enrichie en calcium prévient l'hypocalcémie néonatale de l'enfant de petit poids de naissance.

En ce qui concerne l'effet de cet apport calcique sur l'iP.T.H. circulante, on constate qu'il est nul. En effet, l'iP.T.H. a été trouvée détectable chez la plupart des enfants des 2 groupes à 1-2 heures (taux discrètement supérieur à ceux d'adultes ou d'enfants témoins), ce qui, en passant, prouve bien encore une fois la capacité fonctionnelle des glandes parathyroïdes dès la naissance. Puis l'augmentation des taux sériques d'iP.T.H. se fait de façon continue jusqu'à 44-48 heures, ceci dans les 2 groupes, sans que l'on puisse établir de différence significative. Peut-être cela s'explique-t-il par le fait qu'au cours du dernier trimestre de gestation, le fœtus reçoit quotidiennement un apport de 140 mg/j/kg (RADDE 1972 -366-), beaucoup plus important que celui qui a été fait dans notre étude. De plus, on constate chez le groupe recevant du calcium qu'il persiste une relative hypocalcémie : $83,9 \pm 14,7$ mg/l à 22-26 heures et $83,3 \pm 9,4$ mg/l à 44-48 heures ; et BLUM (1974 -67-) a bien montré chez la vache gestante qu'une baisse très modérée de la calcémie s'accompagnait d'une augmentation d'iP.T.H.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre taux d'iP.T.H. et âge gestationnel, preuve supplémentaire, s'il était besoin, que les parathyroïdes sont fonctionnelles à la naissance quelque soit l'âge gestationnel.

Si l'on s'intéresse à l'iC.T., on sait déjà qu'elle est présente à des taux assez élevés chez le nouveau-né (SAMAAN 1975 -407-, BERGMAN 1974 -57-, GAREL 1975 -197-, DAVID 1973 -126-). BERGMAN a observé une augmentation importante significative de taux circulants chez des sujets témoins (5 nouveau-nés à terme) et chez des nouveau-nés de mères diabétiques, le premier jour de vie. GAREL note que l'accroissement des taux chez l'agneau a lieu entre 14 et 24 heures. Dans notre étude, dans les 2 groupes, nous avons trouvé que l'iC.T. augmentait entre 1-2 heures et 12-14 heures puis présentait un taux en plateau jusqu'à 44-48 heures ; mais il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes à quelque temps que ce soit.

La persistance de l'hypocalcémie en dépit d'une réponse parathyroïdienne chez les enfants ne recevant pas de calcium peut faire rechercher d'autres facteurs responsables : il ne s'agit ni d'hypomagnésémie, ni d'hypophosphorémie. On pourrait mettre en cause le taux élevé d'iC.T.. D'ailleurs, les taux sont inversement corréllés avec l'âge gestationnel à 22-26 heures, temps qui correspond au pic maximum d'hypocalcémie. Ceci pose la question du déterminisme de la C.T. à la naissance. Il existe une corrélation positive entre iC.T. et iP.T.H. à 22-26 heures dans les 2 groupes. L'augmentation d'iC.T. suit de peu la baisse de la calcémie, et persiste malgré l'hypocalcémie. Est-elle là pour inhiber la résorption osseuse liée à la P.T.H., (puisque l'on sait que c'est une de ses actions : RAISZ 1970 -368-).

Au total, l'hypocalcémie néonatale du petit poids de naissance n'est pas liée à une hypoparathyroïdie. Les taux élevés d'iC.T. pourraient être en partie responsable. L'administration de calcium de façon préventive (ou curative) ne semble pas freiner la réponse parathyroïdienne, et permet de garder une calcémie correcte chez les enfants.

7.3.6 - Etude du déterminisme de l'hypercalcitoninémie néonatale : effets d'une perfusion calcique précoce chez le nouveau-né de petit poids de naissance.

La présence de taux de calcitonine immunoréactive élevés dès la naissance et subissant une augmentation franche entre la 3ème et la 12ème heure de vie est mal expliquée ; bien plus, l'élévation observée a une amplitude d'autant plus grande que l'âge gestationnel du nouveau-né est réduit.

Les conclusions de cette étude peuvent être de trois ordres :

- D'abord, il apparaît clairement que les glandes parathyroïdes du nouveau-né de petit poids de naissance obéissent à des mécanismes régulateurs déjà bien en place ; elles sont sensibles aux variations de la calcémie, sa baisse les stimulant et son élévation les inhibant.

- Ensuite, l'apport calcique, qui a été pratiqué dont l'importance est aussi grande qu'au cours des dernières semaines de gestation, fait monter les taux de calcium circulant de façon beaucoup plus forte. Ceci suggère que, in utéro, le transfert transplacentaire de calcium est accompagné d'autres facteurs permettant une meilleure assimilation et des conditions optimales d'anabolisme osseux (rapport calcium/phosphore en particulier, mais aussi intervention possible d'autres nutriments : glucides, lipides, protides etc...).

- Le troisième point discuté ici est bien entendu l'effet de la charge calcique sur la calcitoninémie. Nous avons déjà vu que l'augmentation de la calcitoninémie ne paraît pas être le facteur déterminant l'hypocalcémie néonatale précoce, bien qu'elle puisse y contribuer et l'accentuer. On est surpris par l'absence de différence significative entre les 2 groupes. La corrélation négative calcémie-calcitoninémie à 12 heures n'est cependant pas retrouvée dans le groupe recevant du calcium. Par ailleurs, il ne semble pas exister non plus de relation de cause à effet entre les modifications de phosphorémie ou de gastrinémie et les variations de calcitoninémie. Enfin, on ne peut bien entendu pas incriminer les variations de parathormone dans l'élévation de C.T. observée.

Tous ces faits laissent à penser que la calcitonine pourrait avoir un rôle beaucoup plus lointain et indépendant dans l'homéostasie phosphocalcique qu'on a pu le croire jusqu'à maintenant.

Terminons enfin en soulignant que l'enfant hypocalcémique a des taux élevés d'iP.T.H. et qu'il n'est pas logique de lui en administrer encore ; par contre un apport correct de calcium semble plus indiqué (cette supplémentation se fera de préférence par voie veineuse, en perfusion lente sur 24 heures, car il semble que la voie orale s'accompagne d'un trouble de l'absorption des graisses.).

7.3.7 - Effets du fragment 1-34 de la parathormone chez le nouveau-né de petit poids de naissance

Nous avons vu que face à l'hypocalcémie précoce, il était mis en évidence dans le sérum des nouveau-nés des concentrations importantes et croissantes d'hormone parathyroïdienne, et que malgré tout, l'hypocalcémie semblait s'accroître au cours des 48 premières heures de vie chez le sujet de petit poids de naissance. On pourrait admettre que les glandes parathyroïdes de ces enfants synthétisent une hormone immunoréactive, mais non active biologiquement, et il pourrait s'agir d'un fragment C-terminal (: carboxy-terminal) ; ceci expliquerait les taux croissants trouvés dans notre étude, les taux faibles mis en évidence par les auteurs utilisant un anticorps N-terminal (= amino-terminal) spécifique, et l'inefficacité de cette protéine. La seule façon d'expliquer et de préciser les faits était donc d'utiliser le fragment biologiquement actif de la parathormone (= fragment 1-34). Si une réponse correcte des effecteurs (osseux et rénal) est obtenue, cela va dans le sens d'une biosynthèse néonatale biologiquement inactive, mais dans le cas contraire, on peut mettre en cause un défaut de réponse au niveau de l'effecteur ou encore la présence d'un facteur inhibiteur hormonal (comme la calcitonine ?) ou autre.

On doit à LINARELLI d'avoir soulevé le problème de l'immaturité de la réponse rénale à la P.T.H. chez le nouveau-né (290, 291, 293). On sait en effet que l'adénylcyclase rénale (spécifique) stimulée entraîne la formation d'AMP cyclique (LINARELLI -290-, CANTERBURY -88-). Chez le nouveau-né à terme, on a montré une réponse tubulaire proximale rénale qui devient progressivement mature au cours des premiers jours de la vie. Bien plus, l'AMP cyclique urinaire (des urines de 24 heures) serait comparable chez le prématuré hypocalcémique et chez l'enfant normo ou hypocalcémique, les jours 1 et 2, 3 et 4, 5 à 10. Et pour LINARELLI, la faible excrétion d'AMP cyclique urinaire ne serait pas le reflet de "l'hypoparathyroïdisme" des prématurés. Chez le lapin, il est montré (-292-) que la réponse croissante à la PTH n'est pas liée au développement d'un récepteur hormonal, ni à un taux diminué d'adényl-cyclase, et le taux d'AMP cyclique bas n'est pas dû à sa dégradation par les phosphodiesterases. Sa conclusion est qu'il faut peut-être rechercher un système de transfert défaillant pour expliquer cette maturation de réponse.

L'analyse rapide de nos résultats semble confirmer ces travaux :

L'augmentation discrète du calcium sérique s'explique probablement par le fait que le nouveau-né est déjà soumis à des taux importants de P.T.H. endogène, l'administration du fragment 1-34 étant assez peu efficace pour réhausser la calcémie. En effet, 4 sujets sur 6 ont des taux de P.T.H. immunoréactive de base déjà élevée, un nouveau-né (n° 3) se trouvant avoir été exploré à 68 heures de vie à un taux de base plus faible ; il est d'ailleurs intéressant de remarquer que cet enfant voit sa calcémie s'élever beaucoup plus que les autres ($\Delta \text{Ca} = 14 \text{ mg}$). Deux enfants voient leur taux de P.T.H. immunoréactive sérique augmenter en cours d'épreuve : ceci pourrait correspondre à la montée des taux circulants de P.T.H. immunoréactive que nous avons observés très fréquemment chez les nouveau-nés de petit poids de naissance au cours des premières heures de vie.

Il est également instructif de remarquer que si les taux d'iCT sont élevés chez l'ensemble des enfants explorés, seul un sujet présente une augmentation régulière et importante de ces taux au cours de l'épreuve :

il s'agit d'un nouveau-né exploré à 4 heures de vie (n° 4) et ceci rentrerait bien dans le cadre de nos observations précédentes.

Nous aborderons le problème de la phosphorémie en traitant celui de la phosphaturie.

En effet, dans les urines, les variations observées en cours d'épreuve sont assez caractéristiques :

- La calciurie varie peu sauf chez le nouveau-né n° 3, plus âgé que les autres, qui élimine davantage de calcium dans les urines recueillies immédiatement après (1 h 30) l'administration de P.T.H.
- La phosphaturie augmente de façon très importante chez tous les enfants, triplant chez 4 sujets, quadruplant chez le sujet n° 3, et ceci parallèlement à une phosphorémie qui baisse chez tous les enfants, et de façon particulièrement importante dans 5 cas. Cela va bien dans le cadre de l'action phosphodiurétique de la P.T.H. (qui diminue fortement le T.R.P.).
- En ce qui concerne l'hydroxyprolinurie, la littérature (KLUJBER -276-) nous apprend qu'elle est faible chez le nouveau-né ; notre étude montre qu'elle subit une légère augmentation sous P.T.H. exogène (BATES 1962 -41-).
- Enfin, l'AMP cyclique urinaire, pour lequel on dispose de peu d'études chez l'homme ayant reçu de la P.T.H. (CZEKALSKI 1974 -123-, KAMINSKI 1970 -264-) n'augmente dans les urines que très modérément, "(P.T.H. sous forme de fragment 1-34)"

En effet, l'étude de notre témoin nous montre, par opposition :

- . une calciurie importante après P.T.H. qui persiste jusqu'à 6 heures.
- . une phosphaturie majeure essentiellement dans les urines précoces (1 heure 30).
- . une hydroxyprolinurie qui s'élève franchement et rapidement pour diminuer ensuite progressivement.
- . une excrétion urinaire d'AMP cyclique de base élevée qui subit une hausse importante de façon précoce et qui diminue ensuite lentement.

Ainsi, contrairement aux données chez l'animal ou l'homme adulte, bien confirmées chez notre enfant hypoparathyroïdien témoin, où la P.T.H. entraîne une augmentation parallèle de l'AMP cyclique urinaire et de la phosphodiurèse il est intéressant de constater que chez nos nouveau-nés de petit poids de naissance, la réponse est dissociée : augmentation constante de la phosphodiurèse même si celle-ci reste faible (x 4 fois le taux de base) comparée au témoin (x 30), alors que les modifications de l'AMP cyclique urinaire et de la calciurèse sont inconsistantes.

Ces constatations peuvent faire soulever l'hypothèse d'un mécanisme d'action différent de la P.T.H. sur la phosphodiurèse d'une part (: mécanisme indépendant du système adényl-cyclase - AMP cyclique) et sur la réabsorption tubulaire du calcium d'autre part (: mécanisme dépendant du système adényl-cyclase - AMP cyclique).

Enfin, si besoin était, on constate à nouveau ici l'absence de stimulation de la C.T. immunoréactive par la P.T.H.

VIII - C O N C L U S I O N S

Les connaissances actuelles sur le déterminisme de l'hypocalcémie néonatale précoce chez l'enfant de petit poids de naissance au cours des 2 ou 3 premiers jours de vie nous ont permis d'aborder plusieurs problèmes :

. Après avoir revu les mécanismes physiologiques réglant l'homéostasie phosphocalcique, nous avons essayé d'analyser les causes favorisant ou aggravant la survenue de l'hypocalcémie à l'aide des données de la littérature. Il en ressort que la majorité des auteurs retiennent un hypo-parathyroïdisme fonctionnel et une immaturité des récepteurs face à un arrêt brutal de l'apport calcique à la naissance et à une avidité considérable de l'os en voie de constitution.

. Les études menées successivement à l'Unité de pathologie et de réanimation néonatale (S 2 Hôpital Edouard-Herriot) nous amènent à discuter 3 faits principaux.

1°) Il n'existe pas d'hypoparathyroïdisme absolu en ce sens que les parathyroïdes du nouveau-né sont fonctionnelles, sensibles à l'hypocalcémie, capables de synthétiser et d'excréter la parathormone à des taux importants retrouvés dans le sang de ces enfants.

2°) Il apparaît rapidement chez ces nouveau-nés de petit poids de naissance des concentrations élevées de CALCITONINE sérique immuno-réactive. L'origine de cette sécrétion reste mal élucidée. Si sa présence paraît bien aggraver la chute du CALCIUM SÉRIQUE, elle n'est pas sans doute le seul facteur hypocalcémiant. En effet, d'autres substances pourraient être en cause comme le GLUCAGON dont nous avons montré qu'il peut être hypocalcémiant chez le nouveau-né et dont on sait que les taux circulants augmentent en période néonatale.

3°) Le rôle des effecteurs est bien établi. Le rein montrant dans sa réponse une maturation progressive au cours des premiers jours de la vie, et l'os en plein développement étant lui-même peu apte à libérer du CALCIUM, peut-être même protégé également par la CALCITONINE, le GLUCAGON, voire d'autres facteurs.

Au total, le déterminisme de l'hypocalcémie néonatale précoce paraît dépendre de nombreux facteurs dont certains restent encore mal explorés, notamment le rôle de la Vitamine D et de ses métabolites.

Vu, le Directeur de l'Unité ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur R. FRANCOIS

Vu et Permis d'imprimer

LYON, le 8 juin 1977

*Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.*

Professeur D. GERMAIN

Vu, le Directeur de l'Unité ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur R. FRANCOIS

Vu et Permis d'imprimer

LYON, le 8 juin 1977

*Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.*

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABITBOL C.L., FELDMAN D.B., AMMAN P.A. and RUDMAN D.
Plasma amino-acid patterns during supplemental intravenous nutrition.
J. Ped., 1975, 86, 766.

- 2 - AKSNES L., SÖVIKO O., and FINNE P.
Cyclic AMP in urine of hypocalcemic newborn infants.
European Society for paediatric research Budapest 1975.
Ped. Res., 1975, 9, 11, 865/67 (abstract).

- 3 - ALEXANDER D.P., BRITTON H.G., NIXON D.A., CAMERON E., FOSTER C.L.
BUCKLE R.M. and SMITH F.G.
Calcium, parathyroid hormone, calcitonin in the foetus.
In : Foetal and Neonatal Physiology, proceedings of the Sir Joseph
Barcroft Centenary Symposium.
Cambridge 1973, p 421-429.

- 4 - ALIAPOULIOS M.A., GOLDHABER P. and MUNSON P.L.
Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by
parathyroid hormone in tissue culture.
Science 1966, 151, 330-331.

- 5 - ALMQVIST S., HJERN B. and WÄSTHED B.
The diagnostic value of a radio-immuno assay for parathyroid hormone
in human serum.
Acta Endocr., 1975, 78, 3, 493-509.

- 6 - ALTENÄHR E., and FRANZ K.
Stimulation and suppression of foetal parathyroid glands.
Morphometric ultrastructural investigations.
Acta Endocr., 1973, suppl - 165 (abstract).

- 7 - ANAST C.S.
Serum magnesium levels in the newborn.
Pediatrics, 1964, 33, 6, 969-974.

- 8 - ANAST C.S.
Development of the normal embryonic fetal and neonatal parathyroids.
Tetany of the newborn.
In "Endocrine and Genetic Diseases of Childhood".
LYTT GARDNER (Philadelphia - W.B. Saunders C.O.) 1969, p 339...

- 9 - ANAST C.S., and GUTHRIE R.A.
Decreased calcium tolerance in non-goitrous cretins.
Ped. Res., 1971, 5, 668.

- 10 - ANAST C.S., MOHS J.M., KAPLAN S.L., and BURNS T.W.
Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency.
Science, 1972, 177, 606.
- 11 - ANAST C.S., WINNAKER J.L.
Evidence for impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency.
The endocrine Society (57 th annual meeting) juin 1975 (abstract).
- 12 - ANAST C.S.
Parathyroid hormone and neonatal tetany.
In : second Nutrition conference. University of South Florida
(Barness L. Editor) 1975.
- 12 bis - ANONYME
Neonatal calcium, magnesium and phosphorus homeostasis.
Lancet 1974 february 155-156.
- 13 - ARDAILLOU R., SIZONENKO P., MEYRIER A., VALLEE G., and BEAUGAS C.
Metabolic clearance rate of radio iodinated human calcitonin in man.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 2345.
- 14 - ARDAILLOU R., DROUET J., LOREAN N., and CORVOL P.
Biologically active mono iodinated salmon calcitonin purified
by polyacrylamide gel electrophoresis.
J. Clin. Endocr. Metab., 1973, 37, 776-782.
- 15 - ARGEMI B, et SCHIANO A.
La thyrocalcitonine : acquisitions récentes.
Rev. Franç. Endocr. Clin., 1975, 16, 1, 63-80.
- 16 - ARMSTRONG W.D., SINGER L., and MAKOWSKI E.L.
Placental transfer of fluoride and calcium.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1972, 107, 432.
- 17 - ARNAUD C.D., RASMUSSEN H., and ANAST C.S.
Further studies on the inter relations hip between parathyroid
hormone and vitamine D.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 12, 1955-1964.
- 18 - ARNAUD C.D., TENENHOUSE A.M., and RASMUSSEN H.
Parathyroid hormone.
Ann. Rev. Physiol., 1967, 29, 349.
- 19 - ARNAUD C.D.
A radio immuno assay of calcitonin : apreliminary report.
Mayo clinic Proc., 1968, 437, 496-502.
- 20 - ARNAUD C.D., TSAO H.S., and OLDHAM S.B.
Native human parathyroid hormone : an immuno chemical investigation.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1970, 67, 415-422.

- 21 - ARNAUD C.D., SIZEMORE G.S., OLDHAM S.B., FISHER J.A., TSAO H.S., and LITTLEDIKE E.T.
Human parathyroid hormone : glandular and secreted molecular species.
Am. J. Med. 1971, 50, 630-638.
- 22 - ARNAUD C.D., TSAO H.S., and LITTLEDIKE E.T.
Radio-immuno assay of human parathyroid hormone in serum.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 21-34.
- 23 - ARNAUD C.D., GOLDSMITH R.S., SIZEMORE G.W. and OLDHAM S.B.
Comment on the problem of radio immuno assay of human parathyroid hormone in serum.
Med. Clin. N. Amer, 1972, 56, 937-940.
- 24 - ARNAUD C.D.
Immuno chemical heterogeneity of circulating parathyroid hormone in man : sequel to an original observation by Berson and yalow.
Mount Sinai J. Med., 1973, 40, 422.
- 25 - ARNAUD C.D.
Hyperparathyroidism and renal failure.
Kidney int. 1973, 4, 89 - 91.
- 25 bis - ARNAUD C.D., GOLDSMITH R.S., BORDIER P.J., SIZMORE G.W., LARSEN J.A., GILGINSON J.
Influence of immuno heterogeneity of circulating PTH ou results of radioimmunun assay of serum in man.
Am. J. Med. 1974, 56, 6, 785-793.
- 26 - ARYANPUR I., FARHOUDI A., and SANGENEH F.
Congestive heart failure secondary to idiopathic hypoparathyroidism.
Am. J. Dis. Child. 1974, 127, 748.
- 27 - AU W.Y.W., and RAISZ L.G.
Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin D deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1572 - 1578.
- 28 - AURBACH G.D., BETHESDA M.D., POTTS J.T., BOSTON M.D.
Radio immuno assay of parathyroid hormone
Arch. Int. Med. 1969, 124, 413-416.
- 29 - AVIOLI L.V., BIRGE S.J., and LEE S.W.
Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1968, 28, 1341.
- 30 - AVIOLI L.V., BIRGE S.J., SCOTT S., and SCHIEBER
Role of the thyroid gland during gluca on-induced hypocalcemia in the dog.
Am. J. Physiol. 1969, 216, 939.

- 31 - BAJPAI P.C., SUGDEN D., STERN L., DENTON R.L.
Serum ionic magnesium in exchange transfusion.
J. Of. Ped. 1967, 70, 2, 193-199.
- 32 - BAKWIN H.
Pathogenesis of tetany of the newborn.
Amer. J. Dis. Child. 1937, 54, 1211.
- 33 - BAKWIN H.
Tetany in newborn infants : relation to physiologie hypoparathyroidism.
J. Ped. 1939, 14, 1.
- 34 - BALSAN S., ALIZON N.
L'hypoparathyroïdie transitoire du nourrisson.
Arch. Franç. Ped. 1968, 25, 1151-1170.
- 35 - BALSAN S.
Vitamine D: acquisitions récentes
Arch. Franç. Ped. 1974, 31, 9, 837-841.
- 36 - BARLET J.P., and GAREL J.M.
Physiological role of calcitonin in pregnantgoats and ewes.
In : calcium régulating hormones. Excerpta Medica
(R.V Talmage & al. Ed.) 1975, p 119-121.
- 37 - BARLTROP D.
Neonatal calcium metabolism
Arch. Dis. Child. 1973, 48, 828
- 38 - BARR D.G., PRADER A., ESPER U., RAMPINI S., MARRIAN V.J., FORFAR J.O.,
Chronic hypoparathyroidism in two generations.
Helv. Paediatr. Acta 1971, 26, 507.
- 39 - BARZEL U.S.
Parathyroid hormone, blood phosphorus and acid-base metabolism.
Lancet 1971, 1, 1329.
- 40 - BATTAGLIA F.C., LUBCHENCO L.O.
A practical classification of new born infants by weight and gestation age.
J. of Ped. 1967, 71, 159.
- 41 - BATES W.K.
Influence of the parathyroid glands on plasma hydroxyproline levels.
Endocrinology 1962, 71, 189-195.
- 42 - BAUER D.
Les nouveau-nés de mère diabétique.
Thèse LYON 1972.

- 43 - BAUM D., COOPER L., DAVIES P.A.
Hypocalcemic fits in neonates.
LANCET 1968, 1, 598.
- 44 - BAWDEN J.W., WOLKOFF A.S., FLOWERS C.E.
Maternal fetal blood calcium relations in sheep.
Obstet. Gynecol. 1965, 25, 548.
- 45 - BAWDEN J.W., WOLKOFF A.S.
Fetal blood calcium responses to maternal calcium infusion in sheep.
Am. J. Obstet, Gynecol., 1967, 99, 55.
- 46 - BAXTER L.A., DE LUCA H.F.
Stimulation of 25-hydroxy vitamin-D₃-1-Alpha-hydroxylase
by phosphate depletion.
J. Biol. Chem. 1976, 251, 3158-3161.
- 47 - BECKER H.D., KONTUREK S.J.
Effect of calcium and calcitonin on gastrin and gastric secretions
in cats.
Am. J. Physiol. 1973, 225, 277-280.
- 48 - BECKER H.D., REEDER D.D., SCURRY M.T.
Inhibition of gastrin release and gastric secretion by calcitonin
on patients with peptic ulcer.
Ann. J. Surg. 1974, 127, 71-75.
- 49 - BELANGER L.F.
Osteocytic osteolysis.
Calcif. Tissue Res. 1969, 4, 1-12.
- 50 - BELL W.H.
Effects of glucagon, dibutyryl cyclic 3',5'-AMP- and theophyllin
on calcitonin secretion in vitro.
J. Clin. Invest. 1970, 49/7, 1368.
- 51 - BELL N.H., DZIOBKOWSKI C., BARG W.F., SNEDEKER E.H.
Plasma calcitonin in man
Lancet 1970, 2, 7663, 104.
- 52 - BELL N.H.,
Evidence for a separate adenylate cyclase system responsive to
beta adrenergic stimulation in the renal cortex of the rat.
Acta. Endocr., 1974, 77, 604.
- 53 - BELSEY R., CLARK M.B., BERNAT M., GLOWACKI J., HOLICK M.F., DE LUCA H.F.,
POTTS J.T.
The physiologic significance of plasma transport of vitamin D and
metabolites.
Am. J. Med. 1974, 57, 50.

- 54 - BERGMAN L., ISAKSSON B.
Plasma calcium fraction in normal subjects from birth to adult ages.
Acta Paediat. Scand. 1971, 60, 630-636.
- 55 - BERGMAN L.
Plasma calcium fractions during the first days of life with special reference to neonatal hypocalcemia.
Biol. Neonate 1972, 20, 346-359.
- 56 - BERGMAN L., KJELLMER I., SELSTAM U.
Neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers.
Acta Paediat. Scand. 1973, Supp. 236, 26-27.
- 57 - BERGMAN L., KJELLMER I., SELSTAM U.
Calcitonin and parathyroid hormone. Relation to early neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers.
Biol. Neonate, 1974, 24, 151-160.
- 58 - BERGMAN L.
Early neonatal hypocalcaemia.
Lancet 1974, 7865, 1, 1057-1058.
- 59 - BERGMAN L.
Studies on early neonatal hypocalcemia.
Acta Paediat. Scand. 1974, Supp. 248, 5-25.
- 60 - BERNHEIM J., DAVID L.
Le dosage radio-immunologique de la parathormone.
LYON Médical 1974, 232, 17, 429-432.
- 61 - BERNHEIM J., DAVID L., ZECH P.Y.
Parathyroidectomy et dosage radio-immunologique de la parathormone. Utilité de prélèvements localisés.
LYON Médical 1975, 233, 10, 995-998.
- 62 - BERSON S.A., YALOW R.S., BAUMAN A., ROTHSCHILD M.A., NEWERLY K.
Insulin ¹³¹I metabolism in human subjects : demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects.
J. Clin. Invest. 1956, 35, 170-190.
- 63 - BERSON S.A., YALOW R.S., AURBACH G.D., POTTS J.T.
Immuno assay of bovine and human parathyroid hormone.
Proc. Natl. Acad. Sci. 1963, 49, 613-616.
- 64 - BERSON S.A., YALOW R.S.
Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma.
J. Clin. Endocr. Metab., 1968, 28, 1037-1047.
- 65 - BIRGE S.J., AVIOLI L.V.
Glucagon induced hypocalcemia in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1969, 29, 213-218.

- 66 - BLOOM S.R., JOHNSTON D.I.
Failure of glucagon release in infants of diabetic mothers.
Brit. Med. J., 1972, 4, 453-454.
- 67 - BLUM J.W., MAYER G.P., POTTS J.T.
Parathyroid hormone responses during spontaneous hypocalcemia and induced hypercalcemia in cows.
Endocrinology 1974, 95, 84-92.
- 68 - BLUM J.W., FISCHER J.A., SCHWOERER D., HUNZIKER W., BINSWANGER U.
Acute parathyroid hormone response : sensitivity, relations hip to hypocalcemia and rapidity.
Endocrinology 1974, 95, 753-759.
- 69 - BOCQUENTIN F., SAFAR A., AICARDI J., JOB J.C.
Tétanie hypocalcémique néonatale chez deux enfants d'une mère hyperparathyroïdienne.
Arch. Franc. Ped. 1973, 30, 989.
- 70 - BOGERT L.J., PLASS E.D.
Placental transmission. I - the calcium and magnesium content of fetal and maternal blood serum.
J. Biol. Chem. 1923, 56, 297-307.
- 71 - BORLE A.B.
Calcium metabolism at the cellular level
Fed. Proc. 1973, 32, 1944.
- 72 - BOYLE I.T., GRAY R.W., DE LUCA H.F.
Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydrocholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1971, 68, 2131-2134.
- 73 - BREWER H.B., RONAN R.
Bovine parathyroid hormone: amino acid sequence.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1970, 67, 1862-1869.
- 74 - BREWER H.B., FAIRWELL T., RONAN R., SIZEMORE G.W., ARNAUD C.D.
Human parathyroid hormone : amino-acid sequence of the amino-acid terminal residue 1-34.
Proc. Natl. Acad. Sci. 1972, 69, 3585-3588.
- 75 - BREWER H.B., RITTEL W., LITTLEDIKE T., ARNAUD C.D.
Recent studies on the chemistry of human, bovine and porcine parathyroid hormones.
Ann. J. Med. 1974, 56, 6, 759.
- 76 - BROWN D.M., BOEN J., BERNSTEIN A.
Serum ionized calcium in newborn infants.
Pediatrics 1972, 49, 841-846.

- 77 - BROWN D.M., LINDALL A.W.
Immuno-reactive serum parathyroid hormone assay
in the new born.
Ped. Res. 1973, 7, 323 (Abstract).
- 78 - BROWNLIE K.A.
Statistical theory and methodology in science and engineering.
John Wiley and sons - New York 1967.
- 79 - BRUCE J., STRONG J.A.
Maternal hyperparathyroidism and parathyroid deficiency
in the child.
Q.J. Med. 1955, 24, 307.
- 80 - BRUCK E., WEINTRAUB D.H.
Serum calcium and phosphorus in premature and full
term infants.
Am. J. Dis. Child. 1955, 90, 653-668.
- 81 - BRUNETTE J.C.D., SIMPSON D.M., CHANDLER D.C., BAWDEN J.W.
Fatal blood calcium response to maternal parathyroid and
vitamin D administration in guinea pigs.
J. Dent. Res. 1968, 47, 444.
- 82 - BRYSON M.F., FORBES G.B., AMIRHAKIMI G.H., REINA J.C.
Metabolic response to growth hormone with particular reference
to the occurrence of hypercalcemia.
Ped. Res. 1972, 6, 743.
- 83 - BUCKLE R.M., SMITH F.G., ALEXANDER D.P.
Assessment of parathyroid glandular activity in the foetus
Rec. Adv. in Ped. Res. 1974, 197-201.
- 84 - GANIGLIA A., GENNARI C.
Effetto precoce della calcitonina sul livello di calcio
plasmatico nell'uomo.
Bull. Soc. It. Biol. Sper. 1973, 49, 1460-1463.
- 85 - GANIGLIA A., GENNARI C.
Early effects on calcitonin in man : comparison with the early
effects of parathyroid hormone.
V - th parathyroid conference - Oxford 1974 July 21-26.
- 86 - GANIGLIA A.
A propos des mécanismes d'action d'hormone parathyroïde et de la
calcitonine chez l'homme.
Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 1975, 16, 2-3, 207-210.
- 87 - CANTERBURY J.M., REISS E.
Multiple immuno-reactive molecular forms of parathyroid hormone
in human serum
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972, 140, 1393-1398.

- 88 - CANTERBURY J.M.,
Activation of renal cortical adenylate cyclase by circulating immuno-
reactive PTH fragments.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 2, 524-527.
- 89 - CANTERBURY J.M.
Activation of renal cortical adenylate cyclase by circulating
immunoreactive parathyroid hormone fragments.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 2, 524-527.
- 90 - CARE A.D., COOPER C.W., DUNCAN T., ORIMO H.
The direct measurement of thyrocalcitonin secretion rate in vivo.
In "parathyroid hormone and calcitonin, proceedings of the 3 rd
parathyroid conference.
Eds. R.V. Talmage & F. Belanger. Excerpta Medica Foundation, 1968,
p 417-427.
- 91 - CARE A.D.
The role of glucagon in the release of thyrocalcitonin.
J. endocrinol. 1969, 43, 2.
- 92 - CARE A.D., BATES R.F.L., PHILIPPO M., LEQUIN R.M., HACKENG W.H.L.,
BARLET J.P. and LARVOR P.
Stimulation of calcitonin release from bovine thyroid by calcium
and glucagon.
J. endocrinol. 1970, 48, 667-668.
- 92 bis - CARE A.D., BELL N.H., BATES R.F.L.
The effects of hypermagnesaemia on calcitonin secretion in vivo.
J. Endocr. 1971, 51, 381-386.
- 93 - CARE A.D., BRUCE J.B., BOELKINS J.
Role of pancreozymin, cholecystokinin and structurally related
compounds as calcitonin secretagogues.
Endocrinology 1971, 89, 261.
- 94 - CARE A.D., BATES R.F.L., SWAMINATHAN J.G., GANGULI P.C.
The role of gastrin as a calcitonin secretagogue.
J. endocrinol. 1971, 51, 735-744.
- 95 - CARE A.D., SWAMINATHAN R., BATES R.F.L.
The role of CT in post prandial calcium homeostasis.
9th european symposium on calcified tissues Baden 1972, p 18 (abstract)
- 96 - CASTILLO L., TANAKA Y., DE LUCA H.F.
The mobilization of bone mineral by 1,25-dihydroxy - Vitamine D₃
in hypophosphatemic rats.
Endocrinology 1975, 97, 995-999.
- 97 - CHASE L.R., AURBACH G.D.
Parathyroid function and the renal excretion of 3',5'-adenylic acid.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1967, 58, 518.

- 98 - CHASEL R., SLATOPOLSKY
Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia.
J. Clin. Endocr. Metab., 1974, 38, 3, 363-371.
- 99 - CHERTOW B.S., BAYLINK D.J., WERGEDAL J.E., SUM H.H., NORMAN A.W.
Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1,25-dihydroxycholecalciferol.
J. Clin. Invest. 1975, 56, 668, 678.
- 100 - CHU L.L.H., MAC GREGOR R.R., ANAST C.S., HAMILTON J.W., COHN D.V.
Studies on the biosynthesis of rat parathyroid hormone and parathyroid hormone : adaptation of the parathyroid glands to dietary restriction of calcium.
Endocrinology 1973, 93, 915.
- 101 - CHU L.L.H., MAC GREGOR R.R., LIN P.I., HAMILTON J.W., COHN D.V.
Biosynthesis of parathyroid hormone by human parathyroid glands.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 3089.
- 102 - CLARK M.B., BYFIELD P.G.H., BOYD G.W., FOSTER G.V.
A radioimmunoassay for human calcitonin
Lancet 1969, 7611, 2, 74.
- 103 - CLARK M.B.
A radioimmunoassay for human calcitonin.
J. Endocrinol. 1969, 45, 1, 14.
- 104 - CLARKE P.C.N., CARE I.J.
Hypocalcemic hypomagnesemic convulsions.
J. of Ped. 1967, 70, 806.
- 105 - COCKBURN F., BROWN J.K., BELTON N.R., FORFAR J.O.
Neonatal convulsions associated with primary disturbance of calcium, phosphorus and magnesium metabolism.
Arch. Dis. Child. 1973, 48, 99.
- 106 - COCKBURN F.
Maternal vitamin D intake and its influence on maternal and infant plasma concentrations of 25-hydroxycholecalciferol and on neonatal hypocalcemia.
European Society for Pediatric Research, Budapest 1975.
- 107 - COHN D.V., MAC GREGOR R.R., CHU L.L.H., KIMMEL J.R., HAMILTON J.W.
Calcemic fraction : A biosynthetic peptide precursor of parathyroid hormone.
Proc. Natl. Acad. sci. 1972, 69, 1521.
- 108 - COHN D.V., MAC GREGOR R.R., CHU L.L.H., HUANG D.W.Y., ANAST C.S., HAMILTON J.W.
Biosynthesis of parathyroid hormone and parathyroid hormone, chemistry, physiology and role of calcium in regulation.
Amer. J. Med. 1974, 56, 6, 767-773.

- 109 - COLLETTI R.B., PAN M.W., SMITH E.W.P., GENEL M.
Detection of hypocalcemia in susceptible neonates. The Q-oTc interval
New Eng. J. Med. 1974, 290, 931.
- 110 - CONELLY J.P., CRAWFORD J.D., WATSON J.
Studies of neonatal hyper phosphatemia.
Pediatrics 1962, 30, 425-432.
- 111 - COOPER C.W.
An improved method for the biological assay of calcitonin
Endocrinology 1967, 81, 610.
- 112 - COOPER C.W.
Direct measurement of in vivo secretion of pig thyro-calcitonin
by radio-immunoassay.
Endocrinology 1971, 88, 3, 747.
- 113 - COOPER C.W., SCHEWESINGER W.H., MAHGOUB A.M., ONTJES D.A.
Thyrocalcitonin : stimulation of secretion by pentagastrin
Science 1971, 174, 1237-1240.
- 114 - COOPER C.W., SCHEWESINGER W.H.
Stimulation of secretion of pig thyrocalcitonin by gastrin and
related hormonal peptides.
Endocrinology 1972, 91, 4, 1079-1089.
- 115 - COOPER C.W., SCHEWESINGER W.H., MAHGOUB A.M., ONTJES D.A., MUNSON P.L.
Stimulation of secretion of pig thyrocalcitonin by gastrin and by
gastro intestinal secretagogues.
In "ENDOCRINOLOGY" 1977 (Proc 3 rd. internat. symposium London).
Ed. Heinemann, London 1972 p. 60.
- 116 - COPP D.H., CAMERON E.C., CHENEY B.A., DAVIDSON A.G.F., HENZE K.G.
Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid glands
that lowers blood calcium.
Endocrinology 1962, 70, 638-649.
- 117 - COPP D.H.
Calcitonin a new hormone from the parathyroid glands and its function
in regulating blood calcium.
Rein et Foie, maladie de la nutrition, 1963, 5, 23, (Vittel Ed.)
- 118 - COPP D.H.
Evaluation of calcium regulation in vertebrates.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 1, 21.
- 119 - CRAIG W.S.
Clinical signs of neonatal tetany with special reference to their
occurrence in newborn babies of diabetic mothers.
Pediatrics 1958, 22, 297.

- 120 - GRAIG W.S., BUCHANAN M.F.G.
Hypocalcemic tetany developing with 36 hours of birth.
Arch. Dis. Child. 1958, 33, 505-511.
- 121 - CRAWFORD E.G., GREESON C.D., CHANDLER D.C., BAWDEN J.W.
Evidence for thyrocalcitonin in guinea pigs and its effects on maternal-fetal calcium relation ships.
J. Dent. Res. 1969, 48, 307-309.
- 122 - CUSHARD W.G., CREDITOR M.A., CANTERBURY J.M., REISS C.
Physiologie hyperparathyroidism in pregnancy.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 34, 767-771.
- 123 - CZEKALSKI S., COREAN N., PAILLARD F., ARDAILLOU R., FILLASTRE J.P. and MALLET E.
Effect of bovine parathyroid hormone 1-34 fragment on renal production and excretion of adenosine 3',5'-monophosphate in man.
J. Clin. Invest. 1974, 4, 85-92.
- 124 - DANESH B.J.N.Z., HOUSTON I.B.
Urinary calcium and phosphorus excretion in the first week of life.
Joint Meeting. Lausanne 1974 (abstract)
- 125 - DAVID L. and ANAST C.S.
Studies of serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and hypocalcemic newborn infants.
Ped. Res. 1973, 7, 382, 154 (abstract)
- 126 - DAVID L. and ANAST C.S.
Serum immunoreactive calcitonin in newborn.
Ped. Res. 1973, 7, 386, 156 (Abstract)
- 127 - DAVID L. and ANAST C.S.
Evaluation of parathyroid function in newborn
In "Clinical aspects of metabolic bone disease (Frame B, Parfitt A.M., DUNCAN H. ed.) Amsterdam 1973, Excerptamedica foundation p 661-666.
- 128 - DAVID L. and ANAST C.S.
Calcium metabolism in newborn infants. The interrelation ship of parathyroid function and calcium magnesium, and phosphorus metabolism in hormonal, "sick" and hypocalcemic newborns.
J. Clin. Invest. 1974, 54, 2, 287-296.
- 129 - DAVID L., BERNHEIM J.
La parathormone : aspects modernes
LYON Medical 1974, 232, 17, 425-427.
- 130 - DAVID L., SALLE B., FREDERICH A., CHOPARD P.
Parathyroid function in premature infants of verylow birth weight.
European society for pediatric Research. Budapest 1975.

- 131 - DAVID L., CHAPUIS M.C., COLOMBEL C., RACLE B., RACLE P., FRANCOIS R.
Etude du mécanisme pathogénique de l'hypocalcémie dans l'hypomagnésémie primitive.
Arch. Franc. Ped. 1975, 32-803-814.
- 132 - DAVID L., COHN D.V., ANAST C.S.
Mise en évidence d'artefacts introduits dans les dosages radio-immunologiques lors du traitement du sérum par le charbon dans le but de le "deshormoniser" - Applications aux dosages radio-immunologiques de la calcitonine et de la parathormone.
Pathologie biologique 1975, 23, 10, 833-834.
- 133 - DAVID L., SALLE B., PUTET G., COMESSY A., GRAFMEYER D.
Studies of serum i PTH and i CT during the very early hours of life in low birth weight infants
European society for pediatric research Rotterdam 1976 (abstract).
- 134 - DAVID L. BETEND B., CHOPARD P., TEYSSIER G.
Further evidence for a feed back loop between parathyroid hormone and vitamin D metabolites :
Acute decrease of serum immunoreactive parathyroid hormone in normocalcemic vitamin D deficient ricket after vitamin D₂ load.
European society for paediatric research Rotterdam 1976 (abstract).
- 135 - DAVID L., SALLE B.L., CHOPARD P., FREDERICH A.
Parathyroid function in low-birth-weight newborns during the first 48 hours of life.
In "Intensive care in the newborn" (L. Stern)
Masson. New York. 1976 - p. 107-117.
- 136 - DAVID L., SALLE B., CHOPARD P., GRAFMEYER D.
Studies on calcitonin secretion in low birth weight infants during the first 48 hours of life
Helvt. Ped. Acta 1977 in press.
- 137 - DAVID L., CHOPARD P., GRAFMEYER D., CHAYVIALLE J.A., SALLE B.L.
Studies on the determinism of neonatal hypercalcitoninemia. Effect of glucagon on serum levels of calcium, phosphorus, magnesium, calcitonin, gastrin and parathyroid hormone in low birth weight infants.
Metabolism 1977 (comité de lecture).
- 138 - DAVIS J.A., HARVEY D.R., YU J.S.
Neonatal fits associated with hypomagnesaemia.
Arch. Dis. Child. 1965, 40, 286.
- 139 - DEETOS L.J., LEE M.R., POTTS J.T.
A radio-immunoassay for thyrocalcitonin.
Proc. Natl. Acad. Sci 1968, 60, 293-299.
- 140 - DEFTOS L.J., POTTS J.T.
Plasma calcitonin measurements in medullary thyroid carcinoma and disorders of calcium metabolism.
Clin Res 1970, 18, 673.

- 141 - DEFTOS L.J.
Radio-immunoassays for parathyroid hormones and calcitonins.
In proceedings of 41 h parathyroid conference. Amsterdam.
Excerpta medica 1971.
- 142 - DEFTOS L.J., BURY A.E., HABENER J.F., SINGER F.R., POTTS J.T.
Immunoassay for human calcitonin
- method (1122-1128)
- clinical studies (1129-1137)
Métabolism 1971, 20, 12, 1122-1137.
- 143 - DEFTOS L.J., POWELL D., PARTHEMORE J.G., POTTS J.T.
Secretion of calcitonin in hypocalcemic states of man
J. Clin. Invest. 1973, 52, 12, 3109.
- 144 - DEFTOS L.J.
Radio-immunoassay for calcitonin in medullary thyroid carcinoma
JAMA 1974, 227, 4, 403-406.
- 145 - DEFTOS L.J., PARTHEMORE J.G.
Measurement of calcitonin in normal human plasma by immunoextraction
and radio-immunoassay.
Clin. Res. 1974, 22, 465.
- 146 - DEFTOS L.J., ROOS B.A., BROUZERT D., PARTHEMORE J.G.
Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma
J. Clin. Endocr. Metab. 1975, 40, 409-412.
- 147 - DELIVORIA-PAPADOPOULOS M., BATTAGLIA F.C., BRUNS P.D., MESCHIA G.
Total protein bound and ultra-filtrable calcium in maternal and
fetal plasmas.
Ann. J. Physiol. 1967, 213, 363.
- 148 - DE LUCA H.F.
Parathyroid hormone as a trophic hormone for 1,25-dihydroxyvitamin D₃,
the metabolically active form of vitamin D.
New Eng. J. Med. 1972, 287, 250-251.
- 149 - DE LUCA H.F.
Kidney and calcium homeostasis
Kidney Int. 1973, 4, 80.
- 150 - DE LUCA H.F.
The kidney as an endocrine organ for the production of 1,25dihydroxy
vitamin D₃, a calcium mobilizing hormone.
New. Eng. J. Med. 1973, 289, 359.
- 151 - DE LUCA H.F.
Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine
system.
J. Lab. Clin. Med. 1976, 7-26.

- 152 - DE LUCA H.F.
Vitamin D endocrinology.
Ann. of. Intern. Med. 1976, 85, 367-377.
- 153 - DE LUISE M., MARTIN T.J., MELICK R.A.
Tissue distribution of calcitonin in the rat : comparison with parathyroid hormone.
J. endocrinol 1970, 45, 173-179.
- 154 - DIETRICH F.M., HUNZIKER W.H., FISCHER J.A.
Synthetic human calcitonin : analysis of antibodies obtained from various animal species and determination of immunoreactive hormone in human sera.
Acta Endocr. 1975, 80, 3, 465-486.
- 155 - DIRKSEN H.C., ANAST C.S.
Hypercalcitoninemia and neonatal hypocalcemia.
Ped. Res. 1977, 11, 424, 318 (abstract).
- 156 - DIRKSEN H.C., ANAST C.S.
Elevated circulating immunoreactive parathyroid hormone in premature infants.
Ped. Res. 1977, 11, 425, 319 (abstract).
- 157 - DREZNER M., NEELON F.A., LEBOVITZ H.E.
Pseudo hyperparathyroidism type II : a possible defect in the receptors of the cyclic AMP signal.
N. Engl. J. Med. 1973, 289, 1056-1060.
- 158 - DRIVON S.
L'étude expérimentale de l'action hypercalcémisante du 25-hydroxy-cholecalciférol chez l'animal nouveau-né.
Thèse LYON 1971.
- 159 - DUBOWITZ L.M.S., DUBOWITZ V., GOLDBERG C.
Clinical assessment of gestational age in the new born infant
J. Pediatr. 1970, 77, 1-10.
- 160 - DUFRESNE L.R., GITLEMAN H.J.
In calcium, parathyroid hormone and the calcitonins.
Ed. R.V. Talmage and P.L. MUNSON I.C.S. 243 - Excerpta Medica Amsterdam 1972, p 202.
- 161- DULL I.A., HENNEMAN P.H.
Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone.
N. Engl. J. Med. 1963, 132-134.
- 162 - EATEL N.M., REISS J.S., SPERGEL G.
Hypomagnesemia in neonatal tetany associated with maternal hyperparathyroidism.
N. Engl. J. Med. 1969, 280, 260.

- 163 - FAHRENKRUG J., HORNUM I., REHFELD J.F.
Effect of calcitonin on serum gastrin concentration and component pattern in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1975, 41, 149.
- 164 - FAIRNEY A., JACKSON D., CLAYTON B.E.
Measurement of serum parathyroid hormone with particular reference to some infants with hypocalcemia.
Arch. Dis. Child. 1973, 48, 419-424.
- 165 - FANCONI A., PRADER A.
Transient congenital idiopathic hypoparathyroidism.
Helv. Ped. Acta. 1967, 22, 4, 342-359.
- 166 - FARQUHAR J.W., SMITH H.
Clinical and biochemical changes during exchange transfusion.
Arch. Dis. Child. 1958, 33, 142.
- 167 - FAU M.
Le prématuré.
Thèse LYON 1970.
- 168 - FEINBLATT J.D., RAISZ L.G.
Secretion of thyrocalcitonin in organ culture.
Endocrinology 1971, 88, 797-804.
- 169 - FEKETE M., MILNER R.D., SOLTESZ G., ASSAN R., MESTYAN J.
Plasma glucagon thyrotropin, growth hormone, and insuline response to cold exposure in the human newborn.
Acta. Paed. Scand. 1972, 61, 4, 435-441.
- 170 - FISCHER J.A., BINSWANGER U., DIETRICH F.M.
Human parathyroid hormone. Immunological characterization of antibodies against a glandular extract and the synthetic amino-terminal fragments 1-12 and 1-34 and their use in the determination of immunoreactive hormone in human sera.
J. Clin. Invest. 1974, 54, 1382-1394.
- 171 - FISKE C.H., SUBBAROW Y.
Colorimetric determination of phosphorus
J. Biol. Chem. 1925, 66, 375-400.
- 172 - FLEISCHMAN A.R., LERMANS, OAKES G.K., EPSTEIN M.F., CHEZ R.A., MINTZ D.H.
Perinatal primate parathyroid hormone metabolism.
Biol. Neonate 1975, 27, 40-49.
- 173 - FOSTER G.V., BAGHDIAANTZ A., KUMAN H.A.
Thyroid origin of calcitonin.
Nature 1964, 202, 1303.

- 174 - FOSTER G.V., JOPLIN G.F., Mc INTYRE I., MELVIN K.E.W., SLACK E.
Effect of thyrocalcitonin in man.
Lancet 1966, 2, 107.
- 175 - FOSTER G.V., BYFIELD P.G.H., GUDMUNSSON T.V.,
Calcitonin.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 1, 21.
- 176 - FRANCHIMONT P.
Les principes généraux des dosages radio-immunologiques.
Ann. Biol. Clin. 1970, 28, 3-14.
- 177 - FRASER D.R., KODICEK E.
Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D
metabolite.
Nature 1970, 228, 764-766.
- 178 - FRASER D.R., KODICEK E.
Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in
kidney by parathyroid hormone.
Nature new Biol. 1973, 241, 163-166.
- 179 - FREDERICH A.
La vitamine D et ses métabolites
LYON Médical 1975, 233, 10, 1031-1041.
- 180 - FREDERICH A.
L'hypocalcémie du nouveau-né humain.
C. Med. LYON 1974, 50, 14, 1215-1219.
- 181 - FRIEDMAN J., RAISZ L.G.
Thyrocalcitonin : inhibitor of bone résorption in tissue culture
Science 1965, 150, 1465-1466.
- 182 - FRIIS B., SARDEMANN H.
Neonatal hypocalcemia after intrautérine exposure to
anticonvulsant drugs.
Arch. Dis. Child. 1977, 52, 3, 239-247
- 183 - FROLICK C.A., DE LUCA H.F.
Metabolism of 1,25-dihydroxycholecalciferol in therat.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 2900.
- 184 - FUCIK R.F., KUREZA S.C., HARGIS G.K., BOWSER E.N., HENDERSON W.J.
WILLIAMS G.A.
Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1975, 40, 152.

- 185 - FUJITAT, ORIMO H., OHATA M., OKANO K., YOSHIKAWA M.
Loss of immunoreactivity of human serum parathyroid hormone by the action of rat kidney enzyme, preferentially hydrolysing parathyroid hormone.
Horm. Res. 1973, 4, 213.
- 186 - GALANTE L., COLSTON K., Mac AULEY S., Mac INTYRE I.
Effect of parathyroid extract on vitamin D metabolism.
Lancet 1972, 1, 985-987.
- 187 - GALANTE L., GUDMUNDSSON TIV., MATTHEWS E.W., TSE A., WILLIAMS E.D., WOODHOUSE N.J.Y., Mc INTYRE I.
Thymic and parathyroid origin of calcitonin in man.
Lancet 1968, ii, 537.
- 188 - GANGULI P.C., HUNTER W.M.
Radio-immunoassay of gastrin in human plasma.
J. Physiol. 1972, 220, 499-507.
- 189 - GARDNER L.I., Mac LACHLAN E.A., PICK W., FERRY M.L., BUTLER A.M.
Etiologic factors in tetany of new born infants.
Pediatrics 1950, 5, 228.
- 190 - GAREL J.M., MILHAUD G., JOST A.
Action hypocalcémiant et hypophosphatémiant de la thyrocalcitonine chez le fœtus de rat.
C.R. Acad. Sci. (série D) 1968, 267, 344-347.
- 191 - GAREL J.M.
Action hypocalcémiant et hypophosphatémiant de la thyrocalcitonine chez le rat avant et après la naissance.
C.R. Acad. Sci. (Série D.) 1969, 268, 1525-1528.
- 192 - GAREL J.M.
Effet d'un sérum anti parathormone chez le fœtus de rat.
C.R. Acad. Sci. (D) 1970, 271, 2364-2366.
- 193 - GAREL J.M., PIC P., JOST A.
Action de la parathormone chez le fœtus de rat.
Ann. Endocr. 1971, 32, 253-262.
- 194 - GAREL J.M., DUMONT C.
Distribution and in activation of labelled parathyroid hormone in rat fetus.
Horm. Metab. Res. 1972, 4, 217-221.
- 195 - GAREL J.M., BARLET J.P.
The effects of calcitonin and parathyroid hormone on plasma magnesium levels before and after birth in the rat.
J. endocrinol. 1974, 61, 1-13.

- 196 - GAREL J.M., CARE A.D., BARLET J.P.
A radio immuno assay for ovine calcitonin : an evaluation of calcitonin secretion during gestation, lactation and foetal life.
J. Endocr. 1974, 62, 3, 497-509.
- 197 - GAREL J.M.
Role physiologique de la calcitonine dans le développement pré et post natal.
Thèse Paris VI, 1975.
- 198 - GAREL J.M.
Assessment of fetal rat parathyroid gland activity during hypocalcemia induced by EDTA
Biol. Neonate 1975, 27, 115-120.
- 199 - GAREL J.M., BARLET J.P.
Calcium metabolism in newborn animals : the inter relation ship of calcium, magnesium and inorganic phosphorus in newborn rats ; foals, lambs and calves
Ped. Res. 1976, 10, 749-754.
- 200 - GERSHANIK J.J., LEVKOFF A.H., DUNCAN R.
The association of hypocalcemia and recurrent apnea in premature infants.
Ann. J. Obst. Gynecol. 1972, 646-654.
- 201 - GERSHANIK J.J., LEVKOFF A.M., DUNCAN R.
Serum ionized calcium values in relation to exchange transfusion.
J. Of. Ped. 1973, 82, 5, 847-849.
- 202 - GINDLER E.M., HETH D.A.
Colorimetric determination with bound calmagite of magnesium in human blood serum.
Clin. chem. 1971, 17, 662.
- 203 - GINDLER E.M., KING J.D.
Rapid colorimetric determination of calcium in biologic fluids with methyl thymoblue.
Am. J. Clin. Path. 1972, 58, 376.
- 204 - GITTLEMAN I.F., PINCUS J.B.
Influence of diet on the occurrence of hyperphosphatemia and hypocalcemia in the newborn infant.
Pediatrics 1951, 8, 778.
- 205 - GITTLEMAN I.F., PINCUS J.B., SCHMERTZLER E., SAITO M.
Hypocalcemia occurring on the 1st. day of life in mature and premature infants.
Pediatrics 1956, 18, 72.

- 206 - GITTLEMAN I.F., PINCUS J.B., SCHMERTZLER E.
Interrelation ship of calcium and magnesium in the mature neonate.
Am .. J. Dis. Child. 1964, 107, 119-124.
- 207 - GRAHAM R.W., SCOTHORN R.J.
Calcium homeostasis in the foetal guinea pig.
Q. Jl. Exp. Physiol. 1970, 55, 44-53.
- 208 - GRAHAM R.W., PORTER G.P.
Foetal maternal plasma calcium relation ships in the rabbit.
Q. Jl. Exp. Physiol. 1971, 56, 160-168.
- 209 - GRAY T.K., BOYLE I., DE LUCA H.F.
Vitamin D . Metabolism : the role of kidney tissue
Science 1971, 172, 1232-1234.
- 210 - GRAY T.K., ONTJES D.A.
Clinical aspects of thyrocalcitonin
Clin. Orthop. 1972, 84, 207.
- 211 - GRAY T.K., BIEBERDORF F.A., FORDTRAN J.S.
Thyrocalcitonin and the jejunal absorption of calcium,
water, and electrolytes on normal subjects.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 3084
- 212 - GRIFFIN J.H.
Neonatal hypocalcemia and complete heart block
Am J. Dis. Child. 1965, 110, 672.
- 213 - GUERIS J.
Dosage radio-immunologique de la P.T.H. plasmatique humaine
Nouv. Presse Med. 1974, 3, 1612-1614.
- 214 - GUERIS J., FERRIERE C.
Hétérogénéité de la P.T.H. plasmatique chez l'homme.
Pathologie Biol. 1975, 23, 10, 821-826.
- 215 - GUPTA M.M., ROUND J.M., STAMP T.C.B.
Sontanéous cure of vitamin D deficiency in Asians,
during summer in britain.
Lancet 1974, 1, 586.
- 216 - GUTTMANN S.T., PLESS J., SANDRIN E., JACQUEMOND P.A., BOSSERT H.
WILLEMS H.
Synthèse de thyrocalcitonines.
Helv. Chim. Acta 1968, 51, 1155
- 217 - HAAS H.G.
Thyrocalcitonin Wirkungen beim Menschen
Schwei Med. Wochensch 1968, 98, 19, 728.

- 218 - HAAS H.G.
Thyrocalcitonin effects in man.
Helvetica Medica Acta 1968, 34, 4, 327.
- 219 - HAAS H.G., DAMBACHER M.A., GUNCAGA J., LAUFFENBURGER T.
Renal effects of calcitonin and parathyroid extracts
in man. Studies in hypoparathyroidism.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 12, 2689-2702.
- 220 - HABENER J.F., KEMPER B., JACOBS J., ERNST M., RICH A., POTTS J.T.,
Parathyroid messenger RNA : tentative identification of pre-pro-
parathyroid hormone.
Clin. Res. 1974, 22, 711 A.
- 221 - HABENER J.F., KEMPER B.W., POTTS J.T., RICH A.
Calcium independent intracellular conversion of
proparathyroid hormone to parathyroid hormone
Endocrinol. Res. Comm. 1974, 1, 239.
- 222 - HABENER J.F., POWELL D., MURRAY T.M., MAYER G.P., POTTS J.T.,
Parathyroid hormone : secretion and metabolism in vivo
Proc. Nat. Acad. Sci. 1971, 68, 2986-2992
- 223 - HABENER J.F.
Immunological stability of calcitonin in plasma
Endocrinology 1972, 90, 4, 952
- 224 - HABENER J.F., SEGRE G.V., POWELL D., MURRAY T.M., POTTS J.T.
Immunoreactive parathyroid hormone in human circulation
Nature, 1972, 238, 83, 152-153.
- 225 - HABENER J.F.
Improved radio-immunoassay for calcitonin using ^{125}I
labelled calcitonin purified by gel filtration.
Clin. Chim. Acta. 1972, 39, 2, 407.
- 226 - HABENER S.F.
Dextran charcoal and dioxane phase separation methods in the
radio-immunoassays for parathyroid hormone and calcitonin.
Clin. Chim. Acta, 1973, 45, 3, 225.
- 227 - HABENER J.F.
Radio-immunoassay for pro parathyroid hormone
Endocrine Res. Comm. 1974, 1, 1, 1.
- 228 - HADDAD J.G., BOISSEAU V., AVIOLI L.V.
Placental transfer of vitamin D₃ and 25-hydroxycholecalciferol in
the rat.
J. Lab. Clin. Med. 1971, 77, 908.

- 229 - HADDAD J.G.
Neonatal metabolism of vitamin D
Clin. Res. 1972, 20, 752 (abstract)
- 230 - HADDAD J.G., STAMP T.C.B.
Corcutating 25-hydroxy vitamin D in man
Amer. J. Med. 1974, 57, 57-62.
- 231 - HALLMAN N., SALMI I.
On plasma calcium in cord blood and in the newborn
A preliminary report
Acta Paediatr. 1953, 42, 126-129.
- 232 - HANNA F.M., NAVARETTE D.A., ANNHSU F.
Calcium fatty acid absorption in term infants fed human milk
and prepared formulas simulating human milk.
Pediatrics 1970, 45, 2, 216-224.
- 233 - HANSSON C.G., SUALANDER C.
Aminopeptidase activity in foetal rat parathyroids and its
inhibition by vitamin D : induced hypercalcemia in the mother
rat.
Acta Endocrinol 1967, 55, 256.
- 234 - HARRISON H.C., HARRISON H.E., PARK E.A.
Vitamin D and citrate metabolism ; effect of vitamin D
in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus
Ann. J. Physiol. 1958, 192, 432.
- 235 - HARRISON H.E., HARRISON H.E.
Intestinal transport of phosphate : action of vitamin D,
calcium and potassium.
Am. J. Physiol., 1961, 201, 1007-1012
- 236 - HARTENSTEIN H., GARDNER L.T.
Tetany of the newborn associated with maternal parathyroid
adenoma.
New. Engl. J. Med. 1966, 274, 266.
- 237 - HARVEY J.C., DUNGAN W.T., ELDERS M.J., HUGUES E.R.
Third and fourth pharyngeal pouch syndrome, associated vascular
anomalies and hypocalcemic seizures.
Clin. Pediatr. 1970, 9, 496.
- 238 - HARVEY D.R., COOPER L.V., STEVENS J.F.
Plasma calcium and magnesium in newborn babies
Arch. Dis. Child. 1970, 45, 506
- 239 - HATTNER R.S., BERNSTEIN O.S., ALIAPOULIOS M.A.
The hypocalcemic activity of glucagon : demonstration of
independence from endogenous calcitonin secretion in the rat.
Acta Endocrinol. 1970, 64, 726.

- 240 - HAUSSLER M.R., BAYLINK D.J., HUGUES M.R., BRUMBAUGH P.F.,
WERGEDAL J.E., SHEN F.H., NIELSON R.L., COUNTS S.J., BURSAC K.M.
Mc CAIN T.A.
The assay of 1α 25-hydroxyvitamin D₃ : physiologie and pathologie
modulation of circulating hormone levels.
Clin. Endocrinol. 1976, 5, 151s - 165s
- 241 - HEANEY R.P., SKILLMAN T.G.
Calcium metabolism in normal human pregnancy
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 661, 670.
- 242 - HENNESSY J.F., GRAY T.K., COOPER C.W., ONTJES D.A.
Stimulation of thyrocalcitonin secretion by pentagastrin
and calcium in two patients with medullary carcinoma
of the thyroid
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 200-203.
- 243 - HENNESSY J.F., WELLS S.A., ONTJES D.A., COOPER C.W.
A comparaisn of pentagastrin injection and calcium
infusion as provocative agents for the detection of
medullary carcinoma of the thyroid.
J. Clin. Endocr. Metab. 1974, 39, 487.
- 244 - HENRY H.L., MIDGETT R.J., NORMAN A.W.
Regulation of 25-hydroxy vitamin D₃- 1-hydroxyglase in vivo.
J. Biol. Chem. 1974, 249, 7584-7592
- 245 - HESCH R.D., HUEFNER M., HASENMAGER B., CREUTZFELD W.
Inhibition of gastric secretion by calcitonin in man
Horm. Metab. Res. 1971, 3, 140.
- 246 - HESCH R.D., WOODHEAD S., HUEFNER M., WOLF M.
Gastro intestinal stimulation of calcitonin in adultes and
newborns
Horm. Metab. Res. 1973, 5, 235-237.
- 247 - HEYNEN G., FRANCHIMONT P.
Human calcitonin : radio-immunoassay in normal and
pathological condition
J. Clin. Invest. 1974, 4, 213.
- 248 - HEYNEN G., FRANCHIMONT P.
Les formes circulantes de la calcitonine humaine
Path. Biologie. 1975, 23, 10, 815-818.
- 249 - HILLMAN L.S., HADDAD J.G.,
Human perinatal vitamin D : I - 25 hydroxy vitamin D
in maternal and cord blood
J. Pediatr. 1974, 84, 742-749.

- 250 - HILLMAN L.S., HADDAD J.G.
Perinatal vitamin D metabolism : II - serial 25 hydroxyvitamin D concentrations in sera of term and Premature infants.
J. Pediatr. 1975, 86, 6, 928-935
- 251 - HOHENAUER L., ROSENBERG T.F., OH W.
Calcium and phosphorus homeostasis of the first day of life
Biol. Neonate 1970, 15, 49-56.
- 252 - HOLICK M.F., SCHNOES H.K., DE LUCA M.F.
Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol a form of vitamin D₃ metabolically active in the intestine
Proc. Natl. Acad. Sci. 1971, 68, 803-804.
- 253 - HOLICK M.F., GARRABEDIAN M., DE LUCA H.F.
1,25 dihydroxycholecalciferol : metabolite of vitamin D₃ active on bone in anephric rats
Sciences 1972, 176, 1146
- 254 - HOLICK M.F., SCHNOES H.K., DE LUCA H.F., GRAY R.W., BOYLE I.T., SUDAN T.
Isolation and identification of 24,25-dihydroxycholecalciferol : a metabolite of vitamin D₃, made in the kidney
Biochemistry 1972, 11, 4251-4255.
- 255 - HOLICK M.F., DE LUCA H.F.
1,25 dihydroxy vitamin D₃ : hormonal nature and some analogues
In Endocrinology 1973, (S cow R.Q. Ed) p 507-511
- 256 - HRUSKA K.A., GREENWALT A., MENNES P., BASCON T., SLATOPOLSKY E.
Metabolism of parathyroid hormone by the isolated perfused kidney.
Clin. Res. 1974, 22, 650 A.
- 257 - HUGUES M.R., BRUMBAUGH P.F., HAUSSLER M.R.
A dual assay for measuring the plasma concentration of 1 α 25 dehydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxy-vitamin D₃
Fed. Proc. 1975, 34, 893 (abstract).
- 258 - HUGUES M.R., BAYLINK D.J., JONES P.G., HAUSSLER M.R.
Radioligand receptor assay for 25-hydroxy vitamin D₂/D₃ and 1 α 25-dihydroxyvitamin D₂/D₃
J. Clin. Invest. 1976, 58, 1, 61-70
- 259 - HUNTER W.M., GREENWOOD F.C.
Preparation of iodure 131 labelled human growth hormone of high specific activity .
Nature 1962, 194, 495-497.

- 260 - ISRAEL J.
Hypoparathyroïdie neonatale et familiale des enfants de mère hyperparathyroïdienne.
Thèse Paris 1974.
- 261 - JOHNSTON D.I., BLOOM S.R.
Plasma glucagon levels in the term human infant and effect of hypoxia.
Arch. Dis. Child. 1973, 48, 451
- 262 - JUBIZ W., CANTERBURY J.M., REISS E., TYLER N.H.
Circadian rythm in serum parathyroïd hormon concentration in human subjects : correlation with serum calcium, phosphate, albumine, and growth hormone levels.
J. Chir. Juvest. 1972, 51, 2040-2046
- 263 - JUKARAINEN E.
Plasma magnésium levels during the first 5 days of life
Acta Paediatr. Scand. 1971, suppl. 222.
- 264 - KAMINSKY N.T., BROADUS A.E.
Effect of parathyroïd hormon on plasma and urinary adenosine 3',5' monophosphate in man.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 12, 2387.
- 265 - KAPLAN E.L., PESKIN G.W., ARNAUD D.C.D.
Non steroid, calcitonin- like factor from the adrenal gland?
Surgery 1969, 66, 167
- 266 - KAPLAN E.L., PESKIN G.W., HILL B.J., TSAO H.S., ARNAUD C.D.
An adrenal calcitonin- like principle.
In "calcitonin 1969" (Proc. Ind. Internat. Sympos. London 1969)
Ed. Heinemann LONDON 1970 p 458.
- 267 - KEISER H.R., GILL J.R., SJDERDSURA A., BARTTER F.C.
Relation between urinary hydroxyproline and parathyroïd function.
J. Clin. Invest. 1964, 43, 6, 1073-1082
- 268 - KEMPER B., HABENER J.F., RICH A., POTTS S.T.
Parathyroïd secretion : discovery of a major calcium dependant protein.
Science 1974, 184, 167.
- 269 - KEUTMAN H.T.
The chemistry of parathyroïd hormone
J. Clin. Endocr. Metab. 1974, 3, 173
- 270 - KHATTAB A.K., FORFAR J.O.
Interrelation ship of calcium, phosphorus and glucose levels in mother and newborn infants.
Biol Neonate 1970, 15, 26.

- 271 - KHATTAB A.K., FORFAR J.O.
The interrelation ship between calcium, phosphorus and glucose levels in mothers and infants in condition commonly associated with placenta insufficiency.
Biol. Neonate 1971, 18, 1.
- 272 - KLEIN L., LAFFERTY F.W., PEARSON O.H., CURTISS P.H.
Correlation of urinary hydroxyproline serum alkaline, phosphatase and skelettal calcium turnover.
Metabolism 1964, 19, 272.
- 273 - KLEIN L., BADIN M., GIROUD C.J.P.
Quantitative measurement and significance of five plasma corticostéroïds during the perinatal period.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 944, 950.
- 274 - KLEM K.K.
Placental transmission of ^{32}P in late pregnancy and in experimental prolongation of pregnancy in rats.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1956, 35, 445.
- 275 - KLOTZ H.P., KONOPKA P., DELORME M.L.
Le dosage de la calcitonine plasmatique chez la femme enceinte - Dédutions cliniques.
Ann. Med. Int. 1972, 123, 1, 63-69.
- 276 - KLUJBER L., MESTTYAN J., SULYOK E., SOLTESZ G.
Urinary hydroxypoline excretion in normally grown and growth - retarded newborn infants
Biol. Neonate 1972, 20, 196-213.
- 277 - KODICEK E.
Recent advances in vitamin D metabolism.
Clin. endocr. Metab. (Vol 1) SAUNDERS Ed. Mars 1972, 305-327.
- 278 - KODICEK E.
The story of vitamin D From vitamin to hormone
Lancet 1974, 1, 7, 853, 325-329.
- 279 - KORENCHEVSKI V. CARR M.
The influence of the mother's diet during pregnancy and lactation upon the growth general nourishment and skeleton of young rats.
J. Pathol. Bactériol. 1923, 26, 389.
- 280 - KOWARSKI S. - SCHACHTER D.
Effects of vitamin D on phosphate transport and incorporation into mucosal constituents of rat intestinal mucosa.
J. Biol. Chem. 1969, 244, 211-217.

- 281 - KRANE S.M., HARRIS E.D., SINGER F.R., POTTS J.T.
Acute effects of calcitonin on bone formation in man
Metabolism 1973, 22, 51.
- 282 - KRUKOWSKI M., LEHR D.
Parathyroid hormone and the placental barrier.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1963, 146, 245-265.
- 283 - KUNSTADTER R.H., OH W. TANMAN F., CORNBATH M.
Idiopathic hypoparathyroidism in the newborn
Am. J. Dis. Child. 1963, 105, 499
- 284 - KUROKAWA K., NAGATA N., SASAKE M., NAKANNE K.
Effects of calcitonin on the concentration of cyclic adenosine
3',5' monophosphate in rat kidney in vivo and in vitro
Endocrinology 1974, 94, 1514-1518.
- 285 - LANDING B.H., KAMOSHITA S.
Congenital hyperparathyroidism secondary to maternal
hypoparathyroidism.
J. Ped. 1970, 77, 842.
- 286 - LAURAS B.
L'hypocalcémie néonatale du prématuré. Evolution et traitement
LYON 1970.
- 287 - LAWSON D.E.M., FRASER D.R., KOVICEK E., MORRIS H.R., WILLIAMS D.H.
Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol a new kidney
hormone controlling calcium metabolism
Nature 1971, 230, 228.
- 288 - LEQUIN R.M., HACKENG W.H., SCHOPMAN W.
A radio immunoassay for parathyroid hormone in man.
Measurements of PTH concentration in human plasma by means of
a R.T.A. for bovine hormone.
Acta Endocrinol. 1970, 63, 655
- 289 - LERMANS S., FLEICHMAN A.R., OAKES G.K., EPSTEIN M.F.
The role of parathyroid hormone in fetal and neonatal
homeostasis.
Clin. Res. 1974, 22, 474 A.
- 290 - LINARELLI L.G.
Newborn urinary cyclic AMP and developmental renal
responsiveness to parathyroid hormone.
Pediatrics 1972, 50, 1, 14-23.
- 291 - LINARELLI L.G.
Urinary cyclic AMP and renal responsiveness to para
thyroid hormone in premature hypocalcemic infants.
Ped. Res. 1973, 7, 329, 101 (abstract)

- 292 - LINARELLI L.G.
The effect of parathyroid hormone on rabbit renal cortex
adenyl cyclase during development
Ped. Res. 1973, 7, 878-882
- 293 - LINARELLI L.G., BOBIK C.
Renal cyclic AMP response to parathyroid hormone in premature
hypocalcemic infants.
J. of Ped. 1974, 84, 6 (abstract)
- 294 - LINDSEY A., SANTENSANIO F., BRATTEN J., FALOONA G.R., UNGER R.H.
Pancreatic alpha-cell function in trauma
J. Amer. Med. Ass. 1974, 227, 7, 757
- 295 - LITTLEDIKE G.T., ARNAUD C.D., WHIPP S.C.
Calcitonin secretion in ovine, porcine and bovine fetuses
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972, 139, 428
- 296 - LUBCHENCO L.O.
Assessment of gestational age and development at birth
Ped. Clin. North Am. 1970, 17, 125.
- 297 - LUBCHENCO L.O., HAUSMAN C., DRESSLER M., BOYD E.
Intra uterine growth as estimated from live born birth
Weight data at 24 to 42 weeks of gestation.
Ped. 1963, 32, 793.
- 298 - LUMB G.A., STANBURY S.W.
Parathyroid function in human vitamin D deficiency and
vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism
Am. J. Med. 1974, 56, 833-839.
- 299 - LUYCKX A.S., MASSI BENEDETTI F., FALORNI A., LEFEBVRE P.J.
Presence of pancreatic glucagon in the portal plasma of human
neonates. Differences in the insulin and glucagon responses
to glucagon between normal infants and infants from diabetic
mothers.
Diabetologia 1972, 8, 4, 296.
- 300 - Mac CALLUM W.G., VOEGTLIN C.
On the relation of tetany to the parathyroid glands
and to calcium metabolism.
J. Exp. Med. 1909, 11, 118-151.
- 301 - Mac CRORY DU., FORMAN C.W., Mac NAMARA H., BARNETT H.L.
Renal excretion of inorganic phosphate in newborn infants.
J. Clin. Invest. 1952, 31, 357.

- 302 - Mac INTYRE I.
Parathyroid hormone, calcitonine, vitamin D in current topics
in experimental endocrinology.
James V.H.T., Martini L. Eds., 1974, p. 179.
- 303 - Mac LAUGHLIN M., RAGGATT P.R., FAIRNEY A., BROWN D.J., LESTERE,
WILLS M.R.
Seasonal variation in serum 25-hydroxycholecalciferol in healthy people.
Lancet 1974, 1, 536.
- 304 - MARTIN T.J.
Biosynthesis of parathyroid hormone.
J. Clin. Endocr. Metab. 1974, 3, 199.
- 305 - MARX S.J., WOODWARD C.J., AURBACH G.D.
Calcitonin receptors of kidney and bone.
Science 1972, 178, 999-1001.
- 306 - MARX S.J., FEDAK S.A., AURBACH G.D.
Reparation and characterization of a hormone responsive
renal plasma membrane fraction.
J. Biol. Chem. 1972, 247, 6913.
- 307 - MARX S.J., WOODWARD C., AURBACH G.D.
Renal receptors for calcitonin : binding and degradation
of hormone.
J. Biol. Chem. 1973, 248, 4797-4802.
- 308 - MELSON G.L., CHASE L.R., AURBACH G.D.
Parathyroid hormone sensitive adenylcyclase in isolated
renal tubules.
Endocrinology 1970, 86, 511.
- 309 - MELVIN K.E.W., TASHJIAN A.H., MILLER H.H.
Studies in familial medullary thyroid carcinoma
Rec. Prog. Horm. Res. 1972, 28, 399-470.
- 310 - MERCERON R.E., DELORME M.L., RAYMOND J.P., COURREGES J.P., VALLEE G.,
KLOTZ H.P.
Dosage radio-immunologique de la thyrocalcitonine à l'état basal
et sous stimulation calcique chez le sujet normal.
Ann. Endocr. 1975, 36, 363-364.
- 311 - MIDGETT R.J., SPEELVOGEL A.M., COBURN J.W., NORMAN A.W.
Studies on calciferol metabolism. The renal production of the
biologically active form of vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol ;
species, tissue and subcellular distribution.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 1153.

- 312 - MILHAUD G., MOUKHTAR M.S., PERAULT-STaub A.M., COUTRIS G., ARDAILLOU R., BLOCH-MICHEL H., GAREL J.M., KLINGER E., TURBIANA M., SIZONENKO P.C.
Studies in thyrocalcitonin
In calcitonin 1969 - Proceedings of the 2nd international
Symposium. Ed. W. Heinemann Medical Books 1970, p. 182-193.
- 313 - MILHAUD G., RIVAILLE P., STaub J.F., JULLIENNE A.
Synthèse et activité biologique d'une séquence 1-34 de la parathormone humaine.
C.R. Acad. Sci. Paris (D) 1974, 279, 1015-1018.
- 314 - MILNER R.D.G., FEKETE M., ASSAN R.
Glucagon, insulin and growth hormone response to exchange transfusion in premature and term infants.
Arch. Dis. Child. 1972, 47, 186.
- 315 - MILNER R.D.G., WOODHEAD J.S.
Parathyroid hormone secretion during exchange transfusion.
Arch. Dis. Child. 1975, 50, 4, 298-303.
- 316 - MONCRIEFF M., FADAHUNSI T.O.
Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency.
Arch. Dis. Child. 1974, 49, 810.
- 317 - MOORE E.W.
Ionized calcium in normal serum, ultra filtrates and whole blood determined by ion exchange electrodes.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 318.
- 318 - MORIUCHI S., DE LUCA H.F.
Metabolism of vitamin D₃ in the chick embryo.
Arch. Biochem. Biophys. 1974, 164, 165-170.
- 319 - MOSCHOS A., NICOLOPOULOS D., KATERELOS C., DANELATOV-ATHANAS.
SIADOU C., PAPATHANASSIOU D.
Idiopathic hypoparathyroidism in an infant.
Helv. Paediatr. Acta 1961, 25, 59.
- 320 - MULDOWNNEY F.P., Mac KENNA T.J., KYLE L.H., FREANEY R., SWAN M.
Parathyroid hormone. Like effect of magnesium replenishment in steatorrhea.
N. Engl. J. Med. 1970, 282-61.
- 321 - MULDOWNNEY F.P., DONOHUE J.F., CAROLL D.V., POWELL P., FREANEY R.,
Parathyroid acidosis in uremia.
Q.S. Med. 1972, 41, 321.
- 322 - MUNSON P.L., GRAY T.K.
Function of thyrocalcitonin in normal physiology.
Fed. Proc. 1970, 29; 1206.

- 323 - MURPHY D.Y., COLLE E.
Immunoassay of glucagon like activity in infants and children.
Ped. Res. 1971, 5, 397.
- 324 - NAKAGAMI D., YAMASAKI Y., TSUNODAY Y.
An electron microscopy study of the human fetal
parathyroid glands
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 1968, 85, 89.
- 325 - NERVEL C.T., SHOTT R.J., BERGSTROM W.H., WILLIAMS M.L.
Prophylaxis against hypocalcemia in low birth weight
infants requiring bicarbonate infusion.
J. Of. Ped. 1975, 87, 3, 439-441.
- 326 - NIALL H.D., KEUTMANN K.T., SAUER R., HOGAN M., DAWSON R., AURBACH G.D.,
POTTS J.T.
The aminoacid sequence of bovine parathyroid hormone.
Hopper-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1970, 351, 1586-1588.
- 327 - NIALL H.O., SAUER R., JACOBS J., KEUTMANN K.T., SEGRE G.V., O'RIORDAN J.,
AURBACH G.D., POTTS J.T.
The aminoacid sequence of the aminoterminal 37 residues of human
parathyroid hormone.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1974, 71, 384-389.
- 328 - NIELSON S.P.
Effects of magnesium on calcification of young bone tissue.
Calc. Tiss. Res. 1973, 11, 78.
- 329 - NIKLASSEN E.
Familial early hypoparathyroidism associated with hypo magnesemia.
Arch. Dis. Child. 1970, 45, 254.
- 330 - NORMAN A.W., MYRTLE J.F., MIDGETT R.J., NOWICKI H.G., WILLIAMS V.,
POPJAK G.
1,25-dihydroxycholecalciferol : identification of the proposed
active form of vitamin D₃ in the intestine.
Science 1971, 173, 51.
- 331 - NORMAN A.W.
Evidence for a new-kidney produced hormone 1,25-dihydroxycholecalciferol,
the proposed biologically active form of vitamin D.
An. J. Clin. Nutr. 1971, 24, 1346.
- 332 - NUSYNOWITZ M.L., KLEIN M.H.
Pseudo idiopathic hypoparathyroidism : hypoparathyroidy
with ineffective parathyroid hormone.
Am. J. Med. 1973, 55, 677.

- 333 - ODELL W.D., DAUGHADAY W.H.
Principles of competitive protein - binding assays.
J.P. LIPPINCOTT company Ed. Phyladelphie 1971.
- 334 - OLDHAM S.B., FISCHER J.A., CAPEN C.C., SIZEMORE G.W., ARNAUD C.D.
Dynamics of parathyroid hormone secretion in vitro.
Am. J. Med. 1971, 50, 650.
- 335 - OLSON E.B., DE LUCA H.F., POTTS J.R.
The effect of calcitonin and parathyroid hormone on calcium transport of isolated intestine.
In talmage R.V., and Munson P.L., Eds. "calcium, parathyroid hormon, and the calcitonins" - Amsterdam.
Excerpta Medica 1972, p 240-246.
- 336 - OMDAHL J.L., GRAY R.W., BOYLE I.T., KNUTSON J., DE LUCA H.F.
Regulation of metabolism of 25 hydroxycholecalciferol by kidney tissue in vitro, by dietary calcium.
Nature 1972, 237, 63.
- 337 - OPPET E.
Hypocalcemia in infancy
Proc. R. Soc. Med. 1970, 63, 39.
- 338 - O'RIORDAN J.L., AURBACH G.D.
Mode of action of thyrocalcitonin
Endocrinology 1968, 82, 2, 377.
- 339 - PALMERI G.M.A., YALOW R.S., BERSON S.A.
Adsorbent techniques for the separation of antibody bound from the peptides hormones in radio-immuno assay.
Horm. Metab. Res. 1971, 3, 301-304.
- 340 - PALOYAN E., PALOYAN D., HARPER P.V.
Glucagon induced hypocalcemia.
Metabolism 1967, 16, 35-39.
- 341 - PARFITT A.M.
Study of parathyroid function in man by EDTA infusion.
J. Clin. Endocr. Metab. 1969, 29, 569, 580.
- 342 - PARSONS J.A., NEER R.M., POTTS J.T.
Initial fall of plasma calcium after intravenous injections of parathyroid hormone.
Endocrinology 1971, 89, 735-740.
- 343 - PARSON J.A., ROBINSON C.J.
Calcium shift into bone causing transient hypocalcemia after injection of parathyroid hormone.
Nature 1971, 230, 581-582.

- 344 - PAUNIER L., RADDE I.C., KOOH S.W., COUEN P.E., FRASER D.
 Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant.
Pediatrics 1968, 41, 385.
- 345 - PAUPE J., COLIN J., POLITIS E., LELONG M.
 Variations physiologiques de la calcémie chez la mère au moment de
 l'accouchement dans le cordon et chez le nouveau-né.
Biol. Neonate 1961, 3, 357-378.
- 346 - PEARSE A.G.E., POLAK J.M., VAN NOURDEN S.
 The neural crest origin of the C. cells and Their comparative
 cytochemistry and ultrastructure in the ultimo-branchial gland.
 In Talmage L.V. and MUNSON P.L., eds. calcium, parathyroid hormon
 and the calcitonins.
 Amsterdam, Excerpta medica 1972, p 29-40.
- 347 - PEDEN V.H.
 True idiopathic hypoparathyroidism as a sex-linked recessive trait.
Am. J. Hum. Genet. 1969, 12, 323.
- 348 - PENTO J.T., GLICK S.M., KAJAN A.
 A calcitonin radio-immunoassay in vivo : evaluation of calcitonin
 secretion in the pig.
Metabolism 1973, 92, 330-333.
- 349 - PHILLIPPO M., LAWRENCE C.B., BRUCE J.B.
 The effect of feeding on the release of calcitonin in sheep
J. Endocrinol. 1972, 52, XXIX.
- 350 - PIC P., MANIEY J., JOST A.
 Facteurs endocriniens réglant la calcémie foetale.
 Indications sur le rôle des parathyroïdes.
C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 1274-1277.
- 351 - PIC P.
 Maintient d'une calcémie foetale élevée en l'absence des
 parathyroïdes maternelles et foetales chez le rat.
C.R. Soc. Biol. 1968, 162, 5, 6, 1043-1047.
- 352 - PIC P.
 Evolution de la calcémie foetale du rat en fin de gestation.
C.R. Soc. Biol. 1969, 163, 5, 1033-1038.
- 353 - PIC P.
 Rôle des parathyroïdes foetales dans la régulation de la calcémie
 et de phosphorémie du foetus du rat.
Ann. Endocrinol. 1973, 34, 6, 621-645.
- 354 - PIERSON J.D., CRAWFORD J.D.
 Dietary dependant neonatal hypocalcemia
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123, 472-474.

- 355 - PINCUS J.B., GITTLEMAN I.F.
Effects of vitamin D on the serum calcium and phosphorus levels in infants during the 1st week of life.
Pediatrics 1954, 13, 178.
- 356 - PINCUS J.B., GITTLEMAN E.F.
The effect of graded doses of vitamin D on the serum calcium and phosphorus levels. The influence of varying doses of vitamin D on the incidence of hypocalcemia during the 1st. week of life.
Amer. J. Dis. Child. 1958, 96, 16-22.
- 357 - PITKIN R.M.
Calcium metabolism in pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. 1975, 121, 724-737.
- 358 - PLAVOVITCH H., GARABEDIAN M., BALSAN S.
Calcium mobilizing effect of large doses of 25 hydroxycholecalciferol in anephric rats.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 2656.
- 359 - POTTS J.T., TRIGEAR G.W., NIALL H.D., SAUER R., DEFTOS L.J., DAWSON B.F., HOGAN M.L., AURBACH G.D.
Synthesis of a biologically active N-terminal tetratriacontapeptide of parathyroid hormone.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1971, 68, 63.
- 360 - POTTS J.T., MURRAY T.M., PEACOCK M., NIALL H.D., TRIGEAR G.W., KEUTMANN H.T., POWELL D., DEFTOS L.D.
Parathyroid hormone, : sequence, synthesis, immunoassay studies.
Am. J. Med. 1971, 50, 639-649.
- 361 - POTTS J.T., NIALL H.D., TRIGEAR G.W., Van RIETSCHOTEN J., HABENER J.F., SEGRE G.V., KEUTMANN H.T.
Chemical and biologic studies of proparathyroid hormone and parathyroid hormone : analysis of hormone biosynthesis and metabolism.
M. SINAI J. Med., N.Y. 1973, 40, 448-461.
- 362 - POTTS J.T., DEFTOS L.J.
Parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D, bone and bone mineral metabolism.
In : Bondy P.K., and Rosenberg L.E. Eds : DUNCAN'S diseases of metabolism. Vol. 2. ENDOCRINOLOGY ed. 7 Philadelphia WB Saunders company. 1974 p. 1225-1430.
- 363 - PURUIS R.J., BURRIE W.J.M., MACKAY G.S., WILKINSON E.M., COCKBURN F., BELON N.R., FORFAR J.O.
Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany : a manifestation of maternal vitamin D deficiency
Lancet 1973, 2, 611.
- 364 - PUSCHETT J.B., MORANZ J., KURNICK W.S.
Evidence for a direct action of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol on the renal transport of phosphate, sodium and calcium.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 373.

- 365 - QUEENER S.F., FLEMING J., BELL N.H.
Solubilization of calcitonin responsive renal cortical adenylate cyclase.
J. Clin. Invest. 1974, 53, 62
- 366 - RADDE I.C., PARKINSON D.K., HOFFKEN B., APPIAH K.E., HANLEY W.B.
Calcium ion activity in the sick neonate. Effect of bicarbonate administration and exchange transfusion.
Ped. Res. 1972, 6, 43-49.
- 367 - RAISZ L.G.
Parathyroid gland metabolism
Arch. Int. Med. 1969, 124, 389-396
- 368 - RAISZ L.G.
Physiologic and pharmacologic regulation of bone resorption
N. Engl. J. Med. 1970, 282, 909.
- 369 - RAISZ L.G., WILLIAM Y.W.
Calcitonin in human serum.
Arch. Int. Med. 1972, 129, 6, 889-893.
- 370 - RAISZ L.G., TRUMMEL C.L., HOLICK M.F., DE LUCA H.F.
1,25-dihydroxycholecalciferol : a potent stimulator of bone resorption in tissue culture.
Science 1972, 175, 768.
- 371 - RASMUSSEN H.
Parathyroid hormone - Nature and mechanism of action
Amer. J. Med. 1961, 30, 112-128.
- 372 - RASMUSSEN H.
Tonic and hormonal control of calcium homeostasis.
Amer. J. Med. 1971, 50, 567-588.
- 373 - RASMUSSEN H., WONG M., BICKLE D., GOODMAN D.B.P.
Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol.
J. Clin. Invest. 1974, 51, 2502-2504.
- 374 - RASMUSSEN H.
The cellular basis of calcium homeostasis.
J. Clin. End. and. Metab. (1 vol.) Saunders: Ed. 1972, 1, 3-20.
- 375 - RASMUSSEN H., KUROKAWA K., MASON J., GOODMAN D.B.P.
In calcium parathyroid hormone and the calcitonin
R.V. Talmage Ed. Excerpta Medica Amsterdam 1972, 492.
- 376 - RASMUSSEN H.
Contrôle de l'homéostasie du calcium extracellulaire
In the textbook of endocrinology (5 th). Ed. Williams R.H., Sanders W.B. Company 1974.

- 377 - RASMUSSEN H.
Contrôle hormonal de l'homéostasie minérale et du remodelage osseux.
In the textbook of endocrinology (5 th). Ed. Williams R.H.,
Sanders W.B. Company 1974.
- 378 - RASMUSSEN H.
Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols
In the textbook of endocrinology (5 th). Ed. Williams R.H.,
Sanders W.B. Company 1974, (p 663-673).
- 379 - RASMUSSEN H., BORDIER P., KUROKAWA K., NAGATAN, OGATA E., NAOKASU N.,
ETSURO O.
Hormonal control of skeletal and mineral homeostasis.
Amer. J. Med., 1974, 56, 751-758.
- 380 - REISS E., CANTERBURY J.M.,
A radio immuno assay for parathyroid hormone in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1968, 128, 2, 501-504.
- 381 - REISS E., CANTERBURY J.M., VEROVITZ M.A., KAPLAN E.L.
The role of phosphate on the secretion of parathyroid hormone
in man .
J. Clin. Invest. 1970, 49, 2146.
- 382 - REITZ R.E., DAANE T.A., WOODS J.D., WEINSTEIN R.L.
Human parathyroid hormone. Calcium interrelation.
Ships in pregnancy and newborn infants.
Excerpta Medica Int. Ser. 1972, 256, 208-209.
- 383 - REYNOLDS S.W.
Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with
respiratory distress syndrome.
Pediatrics 1973, 51, 884.
- 384 - RIEUTORT M.
Dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope de rat à
l'aide d'une nouvelle technique de séparation.
C.R. Acad. Sci (D.) 1972, 274, 3589-3592.
- 385 - RIGGS B.L., JOWSEY J., KELLY P.J., JONES J.D., MAHER F.T.
Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1065.
- 386 - ROBERTON N.R.C., SMITH M.A.
Early neonatal hypocalcemia
Arch. Dis. Child. 1975, 50, 604-609.
- 387 - ROBERTS S., COHEN M., FORFAR J.O.
Antenatal factors associated with neonatal hypocalcemic
convulsions.
Lancet 1973, 2, 809.

- 388 - ROBILIARD J.E., SMITH F.G.
Calcium phosphorus metabolism in the enfant and child
Current problems in Ped 1974, 5, 2.
- 389 - ROBINSON C.J., MARTIN T.J., Mc INTYRE I.
Phosphaturic effect of calcitonin and parathyroïd extract in man.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 2689.
- 390 - ROOS B.A., DEFTOS L.J.
Multifactorial regulation of c - cell function interrelation
Ships of divalent cations and gastrointestinal hormones.
The endocrine Society 1973 (Abstract 53).
- 391 - ROOT A., REBER R.M., STOPA A., GRUSKIN A.
Serum parathyroïd hormone concentrations in euparathyroïd,
hyperparathyroïd and hypoparathyroïd children.
Ped. Res. 1973, 7, 332 (Abstract).
- 392 - ROOT A., GRUSKIN A., REBER R.M.
Serum concentration of parathyroïd hormone in infants, children
and adolescents.
J. of Ped. 1974, 85, 3, 329-336.
- 393 - ROOT A.W., HARRISON H.E.
Recent advances in calcium metabolism
J. of Ped. 1976, 88, 1 et 2, 171-181 et 177-199.
- 394 - ROSEN J., ROGINSKY M., NATHENSON G., FINBERG L.
25-hydroxyvitamin D. Plasma levels in mother and their
premature infants with neonatal hypocalcemia.
Am. J. Dis. Child. 1974, 127, 220-223.
- 395 - ROSENBLOOM A.L.
Transient congenital idiopathic hypoparathyroïdism.
South. Med. J., 1973, 66, 666.
- 396 - RÖSLI A., FRANCONI A.
Neonatal hypocalcemia : "early type", in low birth weight
newborns
Helv. Paediatr. Acta, 1973, 28, 443-457.
- 397 - ROSSIER A., CALDERA R.
L'hypocalcémie néonatale.
Ann. Ped. 1972, 19, 5, 359-368.
- 398 - ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M.
Néphrologie pédiatrique : le rein du nouveau-né.
Flammarion 1973.
- 399 - SAEZ J.M., TELL G.E.P., RIOU J.P.
Recepteurs hormonaux membranaires.
LYON Médical 1975, 223, 11, 1159-1186.

- 400 - SAINT MARTIN J.
Les hypocalcémies néonatales.
Rev. Pédiatrie 1970, 6, 2, 77-84.
- 401 - SALLE B., VERCHERAT M.
Alimentation intra-veineuse supplémentaire chez le prématuré de moins de 1500 grammes.
Arch. Franc. Ped. 1975, 32, 27.
- 402 - SALLE B.L., RUITTON-UGLIENGO A.
Effects of oral glucose and protein load on plasma glucagon and insulin concentrations in small for gestational age infants.
Ped. Res. 1977, 11, 2, 108-112.
- 403 - SALLE B.L., DAVID L., CHOPARD P., GRAFMEYER D.C., RENAUD H.
Prévention of early néonatal hypocalcemia in low birth weight infants with continous calcium infusion.
Ped. Res. 1977 in press.
- 404 - SALET J., POLONOVSKI L., DE GOUYON F., PEAU G., MELEKIAN B., FOURNET J.P.
Tétanie hypocalcémique récidivante par hypomagnésémie congénitale.
Arch. Franc. Ped. 1966, 23, 749.
- 405 - SAMAAN N.A.
Immunoréactive calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid and in maternal and cord serum.
J. Lab. Clin. Med. 1973, 81, 5, 671.
- 406 - SAMAAN N.A., WIGODA C., CASTILLO S.G.
Human serum calcitonin and parathyroid hormone levels on the maternal, umbilical cord blood and post partum.
Endocrinology 1973. Ed. Heinemann. Medical Books. London 1974, 364-372.
- 407 - SAMAAN N.A., ANDERSON G.D., ADAM-MAYNE M.D.
Immunoréactive calcitonine in the mother, neonate, child and adult.
Amer. J. obstet. Gynecol. 1975, 121, 5, 622-625.
- 408 - SANN L.
Le métabolisme du calcium chez le nouveau-né.
Pédiatrie 1975, XXX, 2, 199, 216.
- 409 - SANN L., DAVID L., THOMAS A., FREDERICH A., CHAPUY M.C., FRANCOIS R.
Congenital hyperparathyroidism and vitamin D deficiency secondary to maternal hypoparathyroidism
Acta Paediatr. Scand. 1976, 65, 381.
- 410 - SANN L., DAVID L., FREDERICH A., BOVIER-LAPIERRE M., BOURGEOIS J., ROMAND-MONIER M., BETHENOD M.
Congenital rickets. Study of the evolution of secondary hyperparathyroidism.
Acta Paediatr. Scand. 1977, 66, 323-327.

- 411 - SAVILLE P.D., KRETCHMER N.
Neonatal tetany, a report of 125 cases and review of the literature.
Biol. Neonate 1960, 2, 1-18.
- 412 - SCHNEIDER A.B., SHERWOOD L.M.
Pathogenesis and management of hypoparathyroidism and other
hypocalcemic disorders.
Metabolism 1975, 24, 7, 871-898.
- 413 - SCHWARTZ D.
Methodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Flammarion. Paris 1960, et 1963.
- 414 - SCHULAK J.A., KAPLAN E.L.
The importance of the stomach in gastrin-induced hypocalcemia
in the rat.
Endocrinology 1975, 96, 5, 1217-1220.
- 415 - SCOTHORNE R.J.
Functional capacity of the fetal parathyroid glands with reference
to their clinical use as homografts
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964, 120, 669.
- 416 - SCURRY M.T., PAUK G.L.
Renal tubular localization of PTH induced urinary cyclic adenosine
3',5'- monophosphate.
Acta endocrinologica 1974, 77, 2, 282-286.
- 417 - SEGRE G.V., HABENER J.F., POWELL D., TREGGAR G.W., POTTS J.T.
Parathyroid hormone in human plasma ; immunochemical characterization
and biologic implications.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 3163.
- 418 - SEGRE G.V., NIAL H.D., HABENER J.F., POTTS J.T.
Metabolism of parathyroid hormone. Physiologic and
clinical significance.
Amer. J. Med. 1974, 56, 774-784.
- 419 - SANTERRE J.
L'alimentation optimale du prématuré.
Ed. Vaillant Carmanne - Liège 1976.
- 420 - SHAW J.C.L., Mc INTOSH N.
Direct evidence for impaired skeletal growth in preterm infants
Joint meeting Lausanne 1974 (abstract)
et
Evidence for defective skeletal mineralization in low-
birth-weight infants : the absorption of calcium and fat.
Pediatrics 1976, 57, 1, 16-25.

- 421 - SHERWOOD L., CARE A., MAYER G., AURBACH G., POTTS J.T.
Evaluation by radioimmuno assay of factors controlling the secretion of parathyroid hormone. Intravenous infusion of calcium and éthylène diamine tetraacetic acid (EDTA) in the cow and goat. Nature 1966, 209, 52-55.
- 422 - SHERWOOD L.M., MAYER G.P., RAMBERG C.F., KROUFELD D.S., AURBACH G.D. POOTS J.T.
Regulation of parathyroid hormone secretion : proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. Endocrinology 1968, 83, 1943-1051.
- 423 - SHERWOOD L.M., RODMAN J.S., LUNBERG W.B.
Evidence for a precursor to circulating parathyroid hormone Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1970, 67, 1931.
- 424 - SHERWOOD L.M., ABE M., RUDMAN J.S., LUNBERG W.B., TARGOVNIK J.H.
Parathyroid hormone : synthesis, storage, and secretion in talmage R.V. and Munson P.L. Eds. Calcium, Parathyroid hormone and the calcitonins Amsterdam. Excerpta Medica 1972, 183-196.
- 425 - SIEGEL S.R., CHAN J.C.M., FISCHER R., OH W.
Relation ship of calcium, phosphate, urinary cyclic AMP and acid excretion in the newborn Ped. Res. 1973, 7, 315, 87 (Abstract).
- 426 - SIGGARD-ANDERSON O., ENGEL K., JORGENSEN K., ASTRUP P.
A micromethod of determination of pH, CO₂ tension, base excess, and standard bicarbonate in capillary blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1960, 12, 172.
- 427 - SIZEMORE G.W., GO V.L.W., KAPLAN E.L., SANZENBACHER L.J., HOTERMULLER K.H. ARNAUD C.D.
Relations of calcitonin and gastrin in the zollinger. Ellison syndrome and medullary carcinoma of the thyroid. N. Engl. J. Med. 1973, 288, 641-644.
- 428 - SMITH F.G., TINGLOF B.O., MENLI J., BORDEN M.
Fetal response to parathyroid hormone in sheep. J. Appl. Physiol. 1969, 27, 276.
- 429 - SMITH F.G., ALEXANDER D.P., BUCKLE R.P., BRITTON A.G., NIXON D.A.
Parathyroid hormone in foetal and adult sheep : the effect of hypocalcemia. J. Endocrinology 1972, 53, 339-348.
- 430 - SNODGRASS G.J., STIMMLER L., WENT J., ABRAMS M.E., WILL E.J.
Interrelations of plasma calcium, inorganic phosphate, magnesium and protein over the first week of life. Arch. Dis. Child. 1973, 48, 279.

- 431 - STEEL R.W., LIMAS C., THURMAN G.B., SCHUELEIN M., BAUER H., BELLANTI J.A.
Familial thymic aplasia.
N. Engl. J. Med. 1972, 287-787.
- 432 - STERN P.H., BELL N.H.
Effects of glucagon on serum calcium in the rat and on bone resorption in tissue culture.
Endocrinology 1970, 87, 111-117.
- 433 - STOECKEL M.E., PORTE A.
Origine embryonnaire et différenciation sécrétoire des cellules à calcitonine dans la thyroïde foetale du rat.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 1970, 106, 251-268.
- 434 - SUH S.M., CSIMA A., FRASER D.
Pathogenesis of hypocalcemia in magnesium depletion.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 2668.
- 435 - SUH S.M., TASHJIAN A.H., MATSUO N., PARKINSON D.K., FRASER D.
Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia :
normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 153.
- 436 - SWAMINATHAN R., BATES R.F.L., BOOOM S.R., GANGULI P.C., CARE A.D.
The relation ship between food, gastrointestinal hormones and calcitonin secretion.
J. Endocr. 1973, 59, 217-230.
- 437 - SWAMINATHAN R.
Stimulation hormonale de la calcitonine.
In calcium regulating hormones - Excerpta medica.
R.V. Talmage Ed. Amsterdam 1975, 75-76.
- 438 - SWYER P.R.
The intensive care of the newly born
Monographs in pediatrics - n° 6, S.Karger. Basel 1975 p 47.
- 439 - TALMAGE R.V., KRAINTZ F.W.
Progressive change in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration.
Proc. soc. Exp. Biol. 1954, 87, 263.
- 440 - TAN C.M. , RAMAN A.
Maternal-fetal calcium relations hips in man
Q. Jl. Exp. Physiol. 1972, 57, 56-59.

- 441 - TAN C.M., RAMAN A., SINNATHYRAY T.A.
Serum ionic calcium levels during pregnancy
J. Obstet. gynecol (British commonwealth) 1972, 79, 694.
- 442 - TANAKA Y., DE LUCA H.F.
Bone mineral mobilization activity of 1,25-dihydroxy cholecalciferol,
a metabolite of vitamin D.
Arch. Biochem. Biophys. 1971, 146, 574-578.
- 443 - TANAKA Y., DE LUCA H.F.
The control of 1,25-hydroxy vitamin D metabolism by inorganic
phosphorus.
Arch. Biochem. Biophys. 1973, 154, 566-574.
- 444 - TANZER F.S., NAVIA J.M.
Calcitonin inhibition of intestinal phosphate absorption
Nature. New Biol. 1973, 242, 221.
- 445 - TASHJIAN A.H.
Immuno assay for thyrocalcitonin. The method and its
serological specificity.
Endocrinology 1969, 84, 140-148.
- 446 - TASHJIAN A.J., HOWLAND B.G., MELVIN K.E., HILL C.S.
Immuno assay of human calcitonin. Clinical measurement, relation
to serum calcium and studies in patients with medullary
carcinoma.
N. Engl. J. Med. 1970, 283, 890-895.
- 447 - TASHJIAN A.H., WOLFE H.J., VOEKEL E.F.
Human calcitonin. Immunologic assay, cytologic localization
and studies in medullary thyroid carcinoma.
Am. J. Med. 1974, 56-840.
- 448 - TAYLOR R.G., BALDERSTONE O., BALMBRIDGE K.G., LEWIS P.E.
Changes in the concentration of calcium and calcitonin in the plasma
of chick embryos during incubation
In calcium Regulating hormones. R.V. Talmage Ed.
Excerpta Medica 1975.
- 449 - THALME B.
Potassium, sodium, chloride, total protein, calcium and inorganic
phosphorus in plasma of human fetuses and newborn infants.
Biol. Neonate 1971, 18, 144.
- 450 - THOMAS J.A., MAWHINNEY M.G.
Physiologic parathyroid hormone
In "Synopsis of Endocrine Pharmacology".
University Park Press 1973 (86-91).

- 451 - TOOLEY W.M.
Idiopathic respiratory distress syndrom
In Gellis S.S., Kagan B.M. Eds. Current Pediatric
therapy - Philadelphia. W.B. Saunders company 1973, p 782.
- 452 - TREGEAR G.W., Van RIETSCHOTEN J., GREEN E., KEUTMANN H.T.,
NIALH H.D., REITB., PARSONS J.A., POTTS J.T.
Bovine parathyroid hormone : minimum chain length of synthetic peptid
required for biological activity.
Endocrinology 1973, 93, 1349.
- 453 - TROUGHTON O., SINGH S.P.
Heart failure and neonatal hypocalcemia.
Brit. Med. J. 1972, 4, 76-79.
- 454 - TSANG R.C., OH W.
Neonatal hypocalcemia in low birth weight infants.
Pediatric 1970, 45, 773-781.
- 455 - TSANG R.C., OH W.
Serum magnesium levels in low birth weight infants.
Amer. J. Dis. Child. 1970, 120, 44-48.
- 456 - TSANG R.C., KLEINMAN L.T., SUTHERLAND J.M., LIGHT I.J.
Hypocalcemia in infants of diabetic mothers (studies on calcium,
phosphorus, magnesium metabolism and parathyroid hormone
responsiveness).
J. Ped. 1972, 80, 3, 384-395.
- 457 - TSANG R.C.
Neonatal magnesium disturbances.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 124, 282.
- 458 - TSANG R.C.
The parathyroid glandular response to neonatal hypocalcemia
J. Ped. 1973, 83, 153 (abstract)
- 459 - TSANG R.C., CHEN I.N., FRIEDMAN M.A., CHEN I.W.
Neonatal parathyroid function : role of gestational age and postnatal
age.
J. Ped. 1973, 83, 5, 728-738.
- 460 - TSANG R.C.
Neonatal hypocalcemia, hypomagnesemia and hyper phosphatemia
in birth asphyxia.
Ped. Res. 1973, 7, 408, 180 (abstract)

- 461 - TSANG R.C., LIGHT T.J., SUTHERLAND J.M., KLEINMAN L.I.
Possible pathogenic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity.
J. Ped. 1973, 82, 3, 423-429.
- 462 - TSANG R.C.
Functional neonatal hypoparathyroidism. Role of gestational and postnatal age.
Ped. Res. 1973, 7, 323, 95.
- 463 - TSANG R.C.
Factor in neonatal hypocalcemia of birth asphyxia.
J. Ped. 1974, 84, 6, 919 (abstract)
- 464 - TSANG R.C., CHEN I., HAYES W., ATKINSON W., ATHERTON H., EDWARDS N.
Neonatal hypocalcemia in infants with birth asphyxia.
J. Ped. 1974, 84, 3, 428-433.
- 465 - TSANG R.C., CHEN I.W., FRIEDMAN M.A.
Functional hypoparathyroidism in neonatal hypocalcemia of infant of diabetic mother.
Ped. Res. 1974, 8, 377 A.
- 466 - TSANG R.C., CHEN I.W., FRIEDMAN M.A., GIGGER M., STEICHEN J., KOFFLER H., FENTON L., BROWND, PRAMANIK A., KEENAN W., STRUB R., JOYCE T.
Parathyroid function in infants of diabetic mothers.
J. Ped. 1975, 86, 3, 399-404.
- 467 - TSANG R.C.
Studies in calcium metabolism in infants with intra-uterine growth retardation.
J. Ped. 1975, 86, 6, 936-941.
- 468 - TULLOCH A.L.
Rickets in the premature
Med. J. Aust. 1974, 1, 137-140.
- 469 - TURNER T.
Treatment of neonatal tetany
Europ. Soc. Ped. Res. Budapest 1975.
- 470 - TWARDOCK A.R., AUSTIN M.K.
Calcium transfer in perfused guinea pigs placenta
Am. J. Physiol. 1970, 219, 540-545.
- 471 - UNGER R.H.
Glucagon physiology and pathophysiology
N. Engl. J. Med. 1971, 285-343.

- 472 - VAINSEL M., MANDERLIER Th., OTTEN J.
 Minary excution of adenosine 3',5'-monophosphate
 in vitamin D deficiency.
 Europ. Soc. Ped. Res. Budapest 1975.
- 473 - VERDY M., BEAULIEU R., DEMERS L., STURTRIDGE W.C., THOMAS P.,
 ASHWINIKUMAR M.
 Plasma calcitonin activity in a patient with thyroïd medullary
 carcinoma and her children with osteopetrosis.
 J. Clin. Endocr. 1971, 32, 216-221.
- 474 - WAJCHENBERG B.L., QUINITAO E.R., LIBERMAN B., CINTRA A.B.U.
 Antagonism between adrenal steroids and parathyroïd hormone.
 J. Clin. Endocr. Metab. 1965, 25, 12, 1677
- 475 - WALSER M.
 Magnesium metabolism
 Rev. Physiol. Biochem. & exp. Pharmacol. 1967, 59, 185-341.
- 476 - WASSERMAN R.H., TAYLOR A.N.
 Intestinal absorption of phosphate in the chick : effect of vitamin
 D₃ and other parameters.
 J. Nutr. 1973, 103, 586-599.
- 477 - WATNEY J.M., CHANCE G.W., SCOTT P., THOMPSON J.M.
 Maternal factors in neonatal hypocalcemia. A study
 in three ethnic groups.
 Brit. Med. J. 1971, 2, 432-436.
- 478 - WATNEY P.J.M.; RUDD B.T.
 Calcium metabolism in pregnancy and in the newborn.
 J. Obstet. Gynecol. (Brit. Courmonwealth) 1974, 81, 210-219.
- 479 - WEICHSELBAUNN T.E.
 An accurate and rapid method for the determination of protein
 in small amount of blood, serum and plasma.
 Am. J. Clin. Path. 1946, 16, 40.
- 480 - WEXLER I.G., PINCUS J.B., NATELSON S., LUGOVOY J.K.
 The fate of citrate in erythroblastic infants treated with
 exchange transfusion.
 Dpartement of Ped. and Departement of biochem.
 Jewish hospital of brooklyn. N. York. 1948.
- 481 - WEZEMAN F.H., REYNOLDS W.A.
 Stability of fetal calcium levels and bone metabolism after
 maternal administration of thyrocalcitonin.
 Endocrinology 1971, 89, 445-452.

- 482 - WIDDOWSON E.M., Mc CANCE R.A., HARRISON G.E., SUTTON A.
Metabolism of calcium, strontium and other minerals in the
perinatal period.
Lancet 1962, II, 373.
- 483 - WIDDOWSON E.M.
Metabolic relation ship of calcium, magnesium and phosphorus in the
foetus and newly born.
Voeding 1962, 23, 62.
- 484 - WIDDOWSON E.M., Mc CANCE R.A.
The metabolism of calcium, phosphorus, magnésium and strontium.
Ped. Clin. North. Am. 1965, 12, 595.
- 485 - WOLF H., OFFERMAN G.
25-hydroxycholecalciferol in new born infants with and
without vitamin D3
Europ. Soc. Ped. Res. Budapest 1975
- 486 - YALOW R.S., BERSON S.A.
Purification of ¹³¹I parathyroïd hormone with microfine
graules of precipitated silica
Nature 1966, 212, 357.
- 487 - ZETTERSTRÖM R., ARNHOLD R.G.
Impaired calcium phosphate homeostasis in new born infants of
diabetic mothers.
Acta. Paed. Scand. 1958, 47, 107.

X - TABLE DES MATIERES

	Pages
Liste des abréviations	
I - Introduction	1
II - Les paramètres en cause : données générales sur la physiologie du métabolisme phosphocalcique	3
2.1 - Elements non hormonaux en présence	4
2.1.1 - Calcium	4
2.1.2 - Phosphore	6
2.1.3 - Magnésium	7
2.2 - Hormones	8
2.2.1 - La P.T.H.	8
2.2.2 - La C.T.	13
2.2.3 - La vitamine D.....	16
2.2.4 - Régulation	18
2.2.5 - Autres hormones	21
2.3 - Les effecteurs (ou récepteurs) viscéraux	23
2.3.1 - Le rein	23
2.3.2 - L'os	24
2.3.3 - L'intestin	25
III - Le calcium maternel pendant la gestation	26
IV - Métabolisme phosphocalcique foetal et néonatal : connaissances actuelles - Les relations phosphocalciques materno foetales	27
4.1 - Eléments non hormonaux (Ca, P., Mg)	27
4.2 - Fonction endocrinienne (P.T.H., C.T., Vitamine D).	31
V - Le sang du cordon	35
VI - L'hypocalcémie néonatale précoce	
Données de la littérature	38
6.1 - Evolution de la calcémie	38
6.2 - Essai de définition	39
6.3 - Circonstances d'apparition	41
6.3.1 - Facteurs maternels	41
6.3.2 - Facteurs obstétricaux	43
6.3.3 - Facteurs néonataux propres	44

6.4 - Conclusions	47
VII - Les travaux pratiqués à S ₂	49
7.1 - Méthodologie	49
7.1.1 - Méthodes de dosage	49
7.1.2 - Protocoles d'étude	53
7.2 - Résultats	61
7.3 - Discussion	91
7.3.1 - Etude de la P.T.H.i de 1 à 48 heures de vie	91
7.3.2 - Etude de la C.T.i de 1 à 48 heures	93
7.3.3 - Le métabolisme phosphocalcique de 0 à 11 heures	95
7.3.4 - L'épreuve au glucagon	96
7.3.5 - L'apport supplémentaire de calcium ;,.....	98
7.3.6 - La "charge" calcique	100
7.3.7 - L'épreuve au fragment 1-34 de la P.T.H. ...	101
VIII - Conclusions générales	103
IX - Bibliographie.....	105
X - Table des matières.....	151
